FACULTE de MEDECINE de DIJON

ANNEE 1976 N° 9

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA FORME RIGIDE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON

T H E S E

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 20 janvier 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

François COURTOIS

né le 30 juin 1948 à Ste Marie sur Ouche (Côte d'Or)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0005

FACULTE de MEDECINE de DIJON

ANNEE 1976 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA FORME RIGIDE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON

T H E S E

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 20 janvier 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

François COURTOIS

né le 30 juin 1948 à Ste Marie sur Ouche (Côte d'Or)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Mr J.B. BOUHEY : Doyen
Mr A. MARIN : Assesseur
Mr R. PUTELAT : Assesseur
Mr J.P. DIDIER : Assesseur
Mr J. GUERRIN : Assesseur

Mr J. GUYOT : Professeur honoraire
Mr F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs Titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire
Biochimie : P. PADIEU
Cardiologie : J. B. BOUHEY
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale ; P. CORTET
Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER
Clinique médicale infantile ; M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépatologie - Gastro entérologie : C. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C/ FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Biophysique : P. GAILLARD

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : J. DEDREUX
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON
Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (Radiodiagnostic) : J. B. MABILLE

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. CAILLARD
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL
Gynécologie et Obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang ; A. DUZER
Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN
Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS
Néphrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et génétique médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Physiologie : J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Radiologie, Radiodiagnostic ; M. WEILLER
D. BINNERT
Radiologie, Radiothérapie : J. C. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

Professeur associé

Anatomie pathologique : R. GARNEAU

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P. G. MOREAU
Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

PRESIDENT

Monsieur J. BALLIVET

MEMBRES

Monsieur J.L. NIVELON
Monsieur D. BINNERT
Monsieur A. DUMAS

A ma femme,

A ma fille,

A mon père, que je regrette comme tel et comme médecin,

A ma mère,

A mes frères et soeurs,

A ma grand-mère

A mes beaux parents

A toute ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur J. BALLIVET

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons toujours apprécié la valeur de son enseignement, l'ampleur de ses connaissances, et sa grande bienveillance.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre vive gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.L. NIVELON

Il nous a fait l'honneur de juger notre thèse.

L'étendue de son savoir, la grande clarté de son enseignement ont toujours forcé notre respect.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. BINNERT

Nous avons pu apprécier son extrême gentillesse et la rigueur de son enseignement.

Qu'il trouve ici un témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. DUMAS

Il nous a fait l'honneur de juger notre thèse.

Son bon sens clinique, sa rigueur intellectuelle et ses qualités humaines ont toujours forcé notre admiration.

Nous le remercions sincèrement de son aide dans la réalisation de ce travail et le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A Madame le Docteur Annie NIVELON CHEVALIER

Nous la remercions sincèrement pour son aide efficace dans la réalisation de ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur A. GISSELMANN

Son aide nous fut précieuse, son accueil chaleureux.

Qu'il trouve ici tous nos remerciements.

A nos maîtres des hôpitaux de Dijon

Professeur P. BARRY

Professeur J.B. BOUHEY

Professeur C. KLEPPING

Professeur M. ALISON

Professeur J. JAHIER

Professeur P. CORTET

Professeur C. FERRY

A nos maîtres de l'hôpital de Chalon sur Saône

Docteur QUENTIN

Docteur BRENEZ

Contribution à l'étude de la forme rigide de la maladie de HUNTINGTON

	PAGES
1) INTRODUCTION	1
2) HISTORIQUE	2 - 5
3) ETIOLOGIE	
- Fréquence	6
- Age de survenue (Tableaux I et II)	7 - 9
- Aspects génétiques (Annexe)	10 - 22
4) OBSERVATION CLINIQUE (Arbre généalogique, tableau III)	23 - 37
5) LES ASPECTS CLINIQUES (Tableaux IV et V)	38 - 48
6 LE DIAGNOSTIC	49 - 54
- Le diagnostic positif	
- Le diagnostic différentiel	
7) ANATOMIE PATHOLOGIQUE	55 - 57
8) APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE - VOIES DE RECHERCHES THERAPEUTIQUES	
- Interprétation des lésions anatomiques	58 - 64
- Les recherches actuelles : Biochimie des mono-amines cérébrales	
9) CONCLUSIONS	65 - 66
BIBLIOGRAPHIE	67 - 87

"TOUT EST EXTRAORDINAIRE DANS CETTE MALADIE,

SON NOM EST RIDICULE, SES SYMPTOMES SINGULIERS,

SON CARACTERE EQUIVOQUE, SA CAUSE INCONNUE,

SON TRAITEMENT PROBLEMATIQUE"

Traité de la chorée ou danse de Saint G

BOUTEILLE 1810

INTRODUCTION

Dans sa forme classique, la maladie de HUNTINGTON est caractérisée par des secousses musculaires involontaires et des mouvements choréïques, par des troubles mentaux particuliers évoluant le plus souvent vers la démence, et par un âge de survenue tardif.

En dehors de cette forme typique, ont été décrites des formes rigides et akinétiques. Ces formes cliniques sont caractérisées par :

- Leur symptomatologie souvent très atypique, à l'origine d'erreurs ou d'absences de diagnostic ; ce qui donne beaucoup d'importance à la connaissance du tableau clinique et héréditaire de la maladie ;

- Le terrain sur lequel elles surviennent. En effet, elles se rencontrent principalement dans les deux premières décennies de la vie et l'on aura tendance à parler de forme juvénile de la maladie ;

- Enfin, leur aspect pseudo parkinsonnien et leur atteinte anatomobiochimique, qui en font un sujet très à la mode depuis le développement de la L - dopa.

Nous nous proposons, en reprenant les données de la littérature et en nous appuyant sur une observation personnelle, de rappeler les principaux caractères de la maladie et de poser les problèmes ouverts par sa nature génétique et l'inconnue de son substratum biochimique.

HISTORIQUE

La chorée de HUNTINGTON doit son nom à Georges HUNTINGTON (67) qui, en 1872, en fit une description magistrale dans un article intitulé "on choréa" et consacré essentiellement à la chorée aigüe ; il y décrit les principaux caractères de la maladie, chorée chronique qui portera son nom et attire l'attention sur trois traits principaux :

- Sa nature héréditaire,
- Sa tendance à la démence et au suicide,
- Le fait qu'elle ne se manifeste comme maladie grave qu'à l'âge adulte.

Il faudra attendre 1908 avec HAMILTON (61) pour que soient reconnues les formes rigides et akinétiques de la maladie. Cet auteur retrouve, en effet, chez 27 patients atteints de chorée de HUNTINGTON des attitudes évoquant la maladie de PARKINSON.

Ce sont ces formes cliniques qui contribuèrent à étendre le cadre de la chorée de HUNTINGTON et firent proposer aux différents auteurs, dont BEYERMANN (18) puis TRIDON (133) et PETIT (111), de l'appeler : MALADIE DE HUNTINGTON.

Plusieurs faits sont intervenus pour faire reconnaître l'autonomie de ces formes cliniques au sein de la maladie :

- Tout d'abord, certains auteurs ont reconnu des formes rigides dans des familles où existaient des formes typiques, choréïques :

  HAMILTON en 1908 reconnait des formes hypertoniques chez 27 patients atteints de chorée chronique ;

  WORSTEN, DROUGHTER, ALLEN (cités par le précédent) les reconnurent mais sans y insister ;

  MINSKY et GUTTMANN (101) en citent un cas sur 133 chorées chroniques étudiées, mais ils ne le publient pas en détail.

- Une rigidité, apparue secondairement après une forme choréïque typique, a pu faire le trait d'union avec les cas d'emblée akinétiques et rigides :

  BIELSCHOWSKY (19) en 1922, décrit un cas qui débute une chorée à 6 ans et passe à une rigidité progressive vers l'âge de 9 ans. Il décrit la lésion anatomopathologique qui confirmera le diagnostic de chorée de HUNTINGTON, malgré l'absence d'antécédents connus ;

  De même, JAKOB (70) et TERPLAN (131) décrivent des cas de chorées évoluant vers la rigidité (cas V de l'un, cas III du second) ;

  En 1930, CLAUDE, LHERMITTE et MEIGNANT (41) font une observation chez l'adulte de "rigidité post-choréïque avec démence" que l'on rattache au même cadre nosologique.

- Les auteurs continentaux, et plus particulièrement les auteurs allemands, seront frappés par l'existence dans des familles huntingtonniennes de cas simulant une maladie de WILSON, et ce, plus spécialement chez l'enfant :

  STERTZ et KRAEPLIN, en 1921, font un diagnostic de maladie de WILSON chez deux soeurs, présentant un syndrome hypertonique depuis l'enfance et appartenant à une famille de choréïques ;

  En 1925, ENTRES (50), étudiant l'arbre généalogique de la famille, rectifie le diagnostic en faveur de la chorée de HUNTINGTON.

  Ce diagnostic sera confirmé un an plus tard par SPIELMEYER (127) qui fait la vérification anatomique des deux cas décrits par STERTZ et KRAEPLIN.

  D'autres erreurs de diagnostic seront faites jusqu'à rectification, soit par la généalogie, soit par l'anatomie pathologique :

En 1925, FREUND (58) décrit deux cas de malades hypertoniques, sans proposer de diagnostic ; celui-ci sera fait plus tard, les deux patients se révélant appartenir à une famille de huntingtonniens.

KEHRER (73), étudiant la généalogie du premier cas de "pseudo-sclérose" rapporté par WESPHELL, découvre que ce malade appartenait à une famille touchée par la chorée chronique ; il en conclut qu'il s'agissait d'une forme rigide de la chorée ; d'où le nom, parfois donné à cette forme clinique de la chorée de HUNTINGTON, de "VARIANTE DE WESPHELL".

En 1929, URECHIA ET MALESCU (134) décrivent chez une jeune fille de 16 ans, une "rigidité pallidale progressive" qui présente les lésions anatomiques de la chorée de HUNTINGTON.

A partir de ces premières observations, et grâce au développement des études anatomo-pathologiques, de nouvelles descriptions vont apparaître.

SCHROEDER (125) décrira un cas de chorée rigide avec d'importantes lésions corticales et putaminocaudées.

ROTTER (122) décrit les mêmes lésions anatomiques chez deux cousins germains atteints de chorée de HUNTINGTON, mais l'un présentant une forme hypertonique, l'autre une forme hyperkinétique.

CLAUDE, LHERMITTE et MEIGNANT, à propos de leur observation de rigidité post-choréïque avec démence (41) tente d'en expliquer la pathogénie.

HEMPEL (64) en 1938, puis PANSE en 1942 (108) en citent quelques cas. TRONCONI, puis REISNER en 1944 (119), chacun à propos d'un cas, font une revue de la littérature et concluent que les formes hypokinétiques prédominent chez les enfants et qu'il est impossible (à date) d'expliquer le substratum anatomique de ces cas rigides.

En 1958, CATALANO (39), à propos de deux cas, s'intéresse aux lésions anatomo-pathologiques comparées entre formes rigides et formes typiques, choréïques.

En 1961, CAMPBELL (37) rapporte deux cas de forme hypertonique et met en cause le putamen comme étant à l'origine de la rigidité.

Enfin, en 1962, BITTENBENDER et QUAFASEL (23) font une étude générale des formes rigides et akinétiques, présentent 62 cas tirés de la littérature mondiale auxquels ils ajoutent 8 cas personnels. Cette revue fait date dans l'histoire de cette maladie, considérée comme la première étude moderne consacrée à cette forme rigide.

A partir de cette date, l'intérêt porté à ces formes rigides va aller grandissant et d'importantes études, portant sur plusieurs régions du monde, vont apparaître, mais elles seront dominées par les études anglo-saxonnes et canadiennes avec BARBEAU, et par les études franco-belges avec PETIT et HUSQUINET (109/113, 68-69-69 bis).

ETIOLOGIE

1 - F R E Q U E N C E

La fréquence générale de la forme akinétique et rigide est assez faible ; on en dénombre, à date, un peu plus d'une centaine de cas dans la littérature mondiale, alors que la fréquence globale de la forme typique est de 5/100.000 habitants.

Le pourcentage des formes rigides et akinétiques se situait classiquement dans la fourchette de 1 à 2 pour cent par rapport aux formes typiques de la maladie. Mais, ces dernières années, les descriptions de ces cas hypertoniques et hypo ou akinétiques se sont multipliés ; ce fait tient probablement à une meilleure connaissance de la maladie, et à une diminution du nombre des erreurs de diagnostic qui en découle.

Il est possible d'admettre avec les différents auteurs que la fréquence de la forme rigide de la maladie de HUNTINGTON est de 7 à 8 % des huntingtonniens. L'incidence globale de la maladie étant, selon les auteurs, de 3 à 7/100.000 habitants, il s'agit, dans la forme que nous étudions, d'une maladie rare.

R A C E

Toutes les races ont été décrites :

KISHIMOTO en décrit au Japon (96), TAY (129) à Singapour, SINGER (128) en Chine ; BARROW et COOPER dans leurs observations décrivent le cas d'une fillette noire (13), FONTANGES en rapporte aussi un cas dans la même race (55).

Il ne semble pas y avoir de race dominante, mais peut être simplement une plus ou moins grande diffusion des observations.

2 - L'AGE DE SURVENUE

Dans la forme typique de la maladie, on admet avec BEEL (15) et DAVENPORT (44) que l'âge de début de la maladie se situe dans la quatrième décennie de la vie.

Dès 1927, RUNGE (123) notait l'âge plus précoce dans la forme rigide et REISNER (119) notait que la maladie sous cette forme prédominait chez les enfants.

Dans leur étude de 1962 sur les formes rigides et akinétiques, BITTENBENDER et QUAFASEL (23) concluent que l'âge moyen de début est de 22 ans.

En 1965, BRION et COMOY (32) établissent, d'après le cas de JERVIS (71) et de BITTENBENDER, le tableau reproduit ci-dessous, où l'on peut noter que 50 % de ces formes rigides débutent avant l'âge de 20 ans.

TABLEAU I (d'après BRION et COMOY (32))

AGE DE DEBUT (en années)	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE	
0 à 10	18	25 %	52,8 %
11 à 20	20	27,8 %	
21 à 30	19	26,4 %	47,2 %
31 à 40	10	13,9	
41 à 50	5	6,9 %	
T O T A L.....	72	100 %	

Il est intéressant de noter que l'âge de début moyen de la maladie, sans tenir compte de la forme clinique, est de 35 $\pm$ 3 ans, et que la durée de vie moyenne dans les mêmes conditions est de 13 à 16 ans.

On peut donc d'emblée affirmer que ces formes rigides touchent une population plus jeune et ont une durée d'évolution nettement plus courte.

On pourrait donc établir une classification de ces formes rigides et akinétiques selon l'âge :

- Formes infantiles, débutant avant dix ans, elles représenteraient 1 car sur 4n leur évolution est plus rapide.

- Formes juvéniles, débutant entre 10 et 20 ans, elles représenteraient un peu plus de 25 % des cas ; ce sont les plus nombreuses, leur durée d'évolution est plus importante que dans la forme précédente.

- Formes tardives, débuteraient après 20 ans, mais il est plus difficile pour ce groupe (représentant plus de 40 % des cas) d'établir des statistiques exactes, car interviennent probablement dans ce décompte de nombreux cas où les signes de la série hypertonie et hypokinésie sont passés longtemps inaperçus, en arrière plan du tableau choréïque ou psychiatrique prédominant ; Par ailleurs, elles ne peuvent être, à cet âge, que l'évolution vers la rigidité commune à de nombreuses hérédodégénérescences.

Nous préférons emprunter la classification, plus séméïologique de BITTENBENDER. Dans le tableau que nous avons relevé d'après DELMAS - MARSALET (Tableau III), on peut noter :

TABLEAU II

GROUPE SEMEIOLOGIQUE	AGE DE DEBUT MOYEN	DUREE DE VIE MOYENNE	DUREE DE VIE MOYENNE DANS LA STATISTIQUE *
I Formes rigides d'emblée	12 ans	7,8 ans	2,3 $\pm$ 0,7 ans
2 Formes à début mixte	16 ans	13 ans	11,1 $\pm$ 0,5 ans
3 Formes à début choréïque	34 ans	12 ans	11,1 $\pm$ 0,5 ans

* Statistique de NTINOS C. MYRIANTHOPOULOS (103)

3 - G E N E T I Q U E

A) HISTORIQUE

Le caractère héréditaire de la maladie fut tout d'abord reconnu par Charles OSCAR WATER, qui, en 1841, décrit une affection sous le nom de "MAGRUMS", et précise qu'elle a un caractère héréditaire net et explique : *"Quand je parle de la nature manifestement héréditaire de la maladie, je dois dire que je ne l'ai jamais vu apparaître chez un malade dont un des deux aïeux, au plus jusqu'à la troisième génération, ne soit atteint de cette pénible affection"* (141).

En 1863, LYONS (92) insiste sur la transmission de la maladie de génération en génération.

En 1860, LUNDS expose brièvement les grands traits de la maladie, et il est le premier à illustrer son texte de deux arbres généalogiques, avec 3 ou 4 générations de malades.

En 1872, HUNTINGTON (67), au terme d'une conférence sur la chorée de l'enfant, décrit l'affection d'une façon très simple, mais très précise ; il la nomme "chorée héréditaire" et écrit à propos de ce caractère : *"Quand un parent a eu les signes de la maladie, un ou plusieurs enfants souffriront presque sûrement de la maladie, s'ils vivent jusqu'à l'âge adulte. Mais, si par hasard, ses enfants vivent sans l'avoir, le lien est brisé et les petits enfants et arrières petits enfants de choréïques peuvent être assurés qu'ils sont libres de la maladie... Elle ne saute jamais une génération pour réapparaître dans la suivante : Quand elle a perdu ses droits, elle ne les regagne jamais".*

Ainsi, à partir de la description par HUNTINGTON de la transmission héréditaire de la maladie, et ceci avant que les lois mendelliennes ne soient découvertes vers 1900 après 34 ans d'oubli, la chorée de HUNTINGTON devint l'exemple par excellence dans la littérature médicale pour illustrer les caractères de l'hérédité dominante avec pénétrance complète.

Après HUNTINGTON, les principaux auteurs s'attachent à rechercher les éléments familiaux de la maladie. VESSIE (136) nous apprend que la plupart des familles choréïques des U.S.A. descendent d'un groupe d'habitants de BURES, petit village du Suffolk en Angleterre. Trois hommes et leurs femmes durent quitter ce village à bord du "John Winthrop fleet " en 1630. Ils débarquèrent à Boston, quittant pour toujours leur patrie où ils étaient poursuivis pour sorcellerie en raison de leur comportement hors du commun. VESSIE remonte l'arbre généalogique sur 12 générations de 1932 à 1630, sans saut de génération.

Cet "effet du fondateur" est mentionné par plusieurs auteurs, parmi lesquels : BARBEAU (5) rattachant 123 cas de choréïques canadiens à un ancêtre commun ROCHELAIS ; HATTIE (63) des familles de HALIFAX en nouvelle écosse à des huguenots français ; BROTHERS (35) les cas rencontrés en Tasmanie à un ancêtre immigré du Sommerset en Angleterre.

B) LA TRANSMISSION : ETUDE DES GENEALOGIES

Les enquêtes généalogiques ont montré qu'il s'agit d'une maladie héréditaire, induite par un gène autosomique dominant, à pénétrance complète ; on retrouvera donc les caractéristiques suivantes :

- Même fréquence de l'atteinte des deux sexes,

- Transmission possible par l'un ou l'autre des parents,

- Atteinte de la moitié de la descendance,

- Pénétrance complète.

En ce qui concerne l'égalité des sexes, nous citerons BEEL (15) qui trouvait une prédominance masculine avec 54,4 % des cas. Les enquêtes plus récentes de REED et CHANDIER (121) et HEATHFIEL font ressortir une légère prédominance féminine. Dans le tableau des formes rigides que nous avons relevées, nous avons 24 hommes pour 17 femmes, mais sur une courte série. Il est surtout important de noter que sur les grandes séries, la différence n'est pas significative.

La pénétrance totale implique que tous les sujets porteurs du gène de la chorée présentent les signes de la maladie à un moment donné de leur existence, ainsi on n'observe pas de saut de génération ; il n'y a pas de gène "masqué".

Cependant, depuis toujours, ont été signalés des cas isolés avec parents sains et, sur ce point, nous noterons avec VAN BOGAERT (137) : *"Il est hors de doute qu'on observe des cas sporadiques qu'il est cliniquement impossible de séparer des formes familiales ; faut-il pour ne pas les admettre, invoquer, une anamnèse insuffisamment suivie, l'existence de formes frustres ou atypiques (parkinsonnisme) chez les ascendents, la mort prématurée de ceux-ci, la paucinatalité de la souche ? "*.

Dans la série étudiée par FORTIER (56), chez 9 % des malades, on peut discuter un cas sporadique, alors que les antécédents familiaux n'étaient d'emblée évidents que dans 66 % des cas ; Ils furent retrouvés par la suite pour les 15 % restants. Les quelques cas authentiquement sporadiques doivent être mis sur le compte de mutation de novo.

Si les observations ont été primitivement anglo-saxonnes, puis européennes, elles ont peu à peu été décrites dans tous les continents. Le calcul de la fréquence donne des chiffres variant de 3 à 7 malades pour 100.000 habitants. Quelques chiffres sont discordants : BROTHERS (35) obtient 17/100.000 en Tasmanie, KISHIMOTO 0,33/100.000 au Japon (76).

La fréquence du gène est difficile à apprécier ; elle permettrait de faire apparaître les sujets encore "latents" et serait, selon les auteurs à peu près double de la fréquence de la maladie.

Des exceptions, comme le cas du Japon, pourraient refléter une différence raciale et les fortes concentrations comme la Tasmanie pourraient être le reflet d'une"poche de concentration familiale" ; mais, finalement, on ne peut retenir, à la lumière des études générales et statistiques, de prévalence raciale.

C) TAUX DE MUTATION

STERN (128) puis REED et NEEL (121) ont effectué le calcul du taux de mutation du gène de la maladie et aboutissent à un taux de $5,4 \times 10^{-6}$ par locus. Ce taux est faible en regard de la majorité des taux de mutation qui sont de l'ordre de 10^{-5}. Cela n'est pas pour surprendre, car l'apparition tardive de la maladie ne gêne en rien la fertilité, et la quasi totalité des gènes mutés que l'on observe est le fait de gènes transmis. La fréquence de mutation est inférieure à 1 pour 1.000.000 gamètes, et cette fréquence suffit à rendre compte du très faible nombre de cas dits "isolés".

D) LE CONCEPT DE BIOTYPE

Certains auteurs ont développé la notion de biotype qui permettrait d'expliquer la diversité d'expressivité d'une telle maladie dont la forme typique (la plus répandue) serait la forme choréïque, mais à laquelle d'autres formes voisines s'ajoutent (formes rigides, formes psychiatriques, etc...). Bien qu'on ne connaisse pas la nature du gène de la maladie, ni le trouble métabolique qu'il induit, on pourrait supposer que l'affection se manifeste, au sein d'une même famille, d'une façon semblable.

Les premiers, DAVENPORT et NUNCEY (44) proposèrent le concept du biotype : *"Prédisposition familiale à l'éclosion prématurée et atypique de l'hérédopathie"*. En 1962, BITTENBENDER et QUAFASEL présentèrent un shéma de classification des formes de la maladie (23) qui s'appuyait sur la séméiologie :

A - Type sans mouvements anormaux,

B - Type bradykinétique,

C - Type rigide en trois catégories

- . Avec début par mouvements choréïques,
- . Avec début rigide,
- . Avec début mixte.

D - Type hyperkinétique en trois catégories

- . Avec début localisé des mouvements,
- . Avec généralisation dès le début,
- . Avec caractère athétosique ou dystonique des mouvements.

Ce shéma ne mentionne pas l'âge d'installation, mais les auteurs notent que les formes hypertoniques surviennent en moyenne à 13 ou 14 ans avant les formes typiques et que plusieurs cas peuvent s'observer dans une même famille, sur une ou plusieurs générations. Les variantes font évoquer l'hypothèse d'une modification génétiques sur le chromosome homologue. Dans cette optique, certains auteurs (45 - 138) cherchèrent à expliquer l'existence des formes infantiles de la maladie par une révélation de plus en plus précoce de la maladie à travers les générations, réalisant le phénomène de l'anticipation. D'autant qu'il est important de noter, en relevant les observations de la littérature, que les formes rigides sont souvent décrites au nombre de 2 ou 3 dans une même fratrie. Mais DAVENPORT (44) et ROGER (56) critiquent le mode de sélection des nombreuses observations rapportées sur de tels faits (on le retrouve cependant dans notre exemple).

L'étude des jumeaux monozygotes faite par MYRIANTHOPOULOS (102) montre une grande concordence dans l'âge de début pour les deux tiers de jumeaux monozygotes, mais dans les autres cas, le diagnostic de zygotisme est insuffisant. Sur ces faits, on serait tenté d'admettre (91) l'existence :

- d'un gène "ordinaire" de la maladie chez tous les sujets, quelle que soit la forme clinique de la maladie,
- d'un autre gène, qui, associé au gène de la chorée, induirait l'apparition des formes typiques, le gène pourrait être transmis avec une liaison incomplète.

D'ailleurs, PENROSE (107) émit, pour expliquer l'existence de ces formes rigides (et le plus souvent infantiles ou juvéniles), l'hypothèse de l'existence d'un gène allélique apporté par le parent sain ; mais cette hypothèse fut démontée par BYERS (36) qui rapporte l'observation de deux cas de chorée de HUNTINGTON sous forme rigide infantile chez deux demi-frères nés de deux mères différentes et d'un père choréïque.

Pour expliquer l'existence de ces formes rigides, survenant le plus souvent chez l'enfant, on a cherché à expliquer ce fait par l'action du même gène sur le cerveau immature, mais cette hypothèse est démentie par l'existence de ces mêmes formes chez l'adulte.

Après ces premières notions, un deuxième problème important a été soulevé, la recherche d'un facteur lié au sexe.

Récemment, BIRD, CARO ET PILLING (20) étudiant un grand nombre de cas personnels comparés à des publications antérieures sur des familles choréïques, constatent que dans les deux groupes, les descendants atteints des hommes, souffrant de chorée de HUNTINGTON meurent plus tôt que leur père, tandis que les descendants des femmes malades meurent à un âge qui n'est pas significativement différent par comparaison à leur mère.

Quand la maladie se déclare dans les deux premières décennies, le père est le parent atteint dans 70 % des cas (notion que nous retrouvons dans notre tableau). Ceci pouvait être en faveur de l'hypothèse qu'il existe un facteur lié au sexe dans cette maladie. D'autres auteurs (33 - 72 - 111) ont aussi noté la prépondérance de l'origine paternelle des cas infantiles et juvéniles, BRUYN (33) souligne par ailleurs la plus grande fréquence des filles dans ces cas. Cette prépondérance de l'ascendance masculine dans les formes de la maladie à début précoce, et féminine dans les formes tardives, reste sans explication dans cette maladie dominante, et les hypothèses génétiques actuelles ne sont pas satisfaisantes.

Enfin, dans la famille P..., décrite par PETIT (111), comme dans les familles rapportées par BEYERMAN (18) et qui concernaient la forme akinétique et rigide, on constate que dans la même famille, les formes typiques peuvent varier avec les formes rigides, et d'autre part, que les descendants d'un malade présentant une forme rigide peuvent présenter une forme hyperkinétique. Il faut donc admettre que, s'il existe un gène particulier aux formes rigides, il ne se transmet pas obligatoirement sous sa forme "nouvelle".

Ce rappel des faits ne clôt pas le débat. Pour l'instant, nos connaissances sur ce point ne sont pas plus avancées que celles, empiriques, mais si bien résumées, de G. HUNTINGTON en 1872.

E) L'APPORT DES TECHNIQUES A PROPREMENT PARLER GENETIQUES

Dans toute maladie héréditaire dont l'origine génétique est supposée ou confirmée, il n'y a pas d'anomalie du CARYOTYPE (limite des procédés utilisés !?). L'étude du nombre et de la structure des chromosomes des huntingtonniens, à partir de culture du sang périphérique, a été réalisé par BENIRSCHKE et HOEFNAGEL (61) qui n'ont constaté aucune anomalie.

L'étude des DERMATOGLYPHES n'a pas montré de variations significatives.

D'autres études ont été pratiquées, non déterminentes :

- Avec LEESE, sur les troubles de la vision des couleurs,
- Avec PETTERSON, sur la recherche de gènes liés, (possibilité de Linkage) en étudiant les groupes sanguins,
- Avec BECKMAN et ses collaborateurs (14) qui étudièrent les lésions existant entre la chorée de HUNTINGTON et 15 marqueurs génétiques. Ils montrèrent une association entre la maladie et les phénotypes du groupe sanguin Fy (A^+).

Mais la liaison ne semble pas étroite et l'incertitude demeure. Une confirmation serait des plus importantes ; elle permettrait la détection prénatale de la maladie.

F) LE CONSEIL GENETIQUE

Nous avons vu que quelle que soit la forme clinique de la maladie, nos connaissances génétiques peuvent être simplifiées sans être faussées ; nous avons affaire à une maladie héréditaire dominante autosomique à pénétrance complète. Le conseil génétique ne sera pas simplifié par le fait que, d'une part, aucune thérapeutique efficace n'est connue, ce qui se traduit par un diagnostic tardif dans la forme choréïque, laissant la possibilité aux malades de procréer.

Dans les cas faciles, il existe des antécédents familiaux ; le risque est alors de 50 % avec possibilité d'apparition de forme rigide, d'autant qu'il existera des formes rigides dans la même famille ou que le père sera le malade.

Dans les cas difficiles, les enfants peuvent être atteints (formes précoces) avant que les parents ne présentent les signes de la maladie :

- S'il existe des antécédents éloignés, le problème est alors terrible, car le parent de ce côté sera probablement malade lui aissi, et le risque sera de 1 sur 2 pour les autres enfants.
- S'il n'existe pas d'antécédents familiaux, on peut se demander s'il s'agit d'une mutation des novo et alors rassurer le reste de la famille !

Le conseil génétique se pose également pour les frères et soeurs des malades, c'est celui de la chorée en général. On a cherché à mettre en évidence par un diagnostic précoce les malades "latents" dans une famille ; les tests dits prédictifs sont aussi nombreux que discutables :

- Les tests mentaux proposés par GOODMAN et COOLS (60), les tests prychomoteurs de BAROFF, ne peuvent aider à un diagnostic préclinique car ils ne mettent pas en évidence de tourbles spécifiques, même s'ils permettent de suivre l'évolution ou l'effet d'une thérapeutique.

- On cherche aussi à définir des "signes précoces" de la maladie, mais les signes de début sont si variables, tant sur le plan neurologique que sur le plan psychiatrique, qu'il est impossible de s'en servir dans ce but.

- Certains auteurs proposèrent l'enregistrement des mouvements anormaux par des procédés de technique délicate, mais qui permettraient de mettre en évidence des anomalies infracliniques (cinématographie, accélérométrie piezoélectrique), mais sans résultats fondamentaux (65-78).

- PETIT et NAYRAC (105 - 112) proposent l'enregistrement des mouvements conjugués des yeux ; il s'agit d'un trouble de la verticalité du regard, dont on enregistre les mouvements et compensations au stade préclinique. Les résultats de ces expériences ne sont pas définitifs, par manque de recul.

- Les études pharmacologiques sont à l'essai et dépendent étroitement des progrès biochimiques :

AMINOFF et COOLS (1) étudiant dans 8 chorées la captation de dopamine et du 5 hydroxytriptophane par un plasma riche en plaquettes, conclurent qu'elle est accrue alors que les taux plasmatiques d'adrénaline sont plus bas que chez les témoins. Les anomalies plaquettaires sont présentes avant l'apparition de symptômes et possèderaient une valeur de dépistage. Malheureusement, ce test n'est pas facile à réaliser d'une part, et non sûr à 100 % d'autre part.

KLAWANS, PAUSON et BARBEAU (78 - 9) proposèrent une méthode dite "épreuve de charge en L. dopa" qui permettait l'apparition transitoire (en principe !) de mouvements choréïques chez des sujets "latents", alors qu'un groupe de témoins sans antécédents ne développent pas de mouvements.

Mais, tous les auteurs qui ont étudié ce test insistent sur le fait qu'il n'a pas de valeur absolue et que, en plus, les problèmes éthiques qu'il pose ne permettent pas son utilisation sur une grande échelle. Pour des cas particuliers et sur la demande volontaire des patients, il peut être proposé, mais il ne donne qu'un renseignement d'ordre statistique, ne faisant entrevoir qu'une importance du risque.

La seule notion certaine qui reste en conseil génétique est la loi des 50 %.

Le conseil génétique devrait être capital, car étant donné le faible taux de mutation de la maladie, on devrait pouvoir l'éradiquer en quelques générations par un eugénisme strict ; en fait, le problème est quasi insoluble (69).

- En définitive, que faut-il faire ?

Nos connaissances sont limitées ; d'accord avec leurs "inventeurs", les tests prédictifs ne sont pas assez sûrs pour qu'on puisse les utiliser sur une grande échelle. On ne peut, en effet, proposer un test qui donnerait plus ou moins d'espoir sans aucune certitude. La solution idéale et théorique serait d'éviter la propagation de la maladie, problème eugénique grave - contraception ou stérilisation chez tous les descendants de choréïque ! solution très discutable sur le plan moral et individuel, peu applicable ;

- adoption d'enfant pour combler le vide ainsi créé dans les familles ; avec alors le risque de laisser des parents adoptifs malades après quelques années ;

Peut-on interdire à quelqu'un qui ne sera pas malade de procréer ? Peut-on interdire à quelqu'un qui sera malade (mais que rien ni personne ne peut prévenir) de mener une vie normale jusque là ?

Autant de questions qui ont autant de réponses qu'il existe d'options morales et philosophiques.

Finalement, nous pensons que le premier devoir du conseil génétique est une information simple mais vraie de l'état de nos connaissances actuelles. Information adaptée au patient et qui le laissera juge de sa conduite.

Des associations de défense de la maladie existent dans plusieurs pays et surtout aux U.S.A., elles essayent de développer la protection sociale de la maladie et l'information ; Parallèlement, elles favorisent les recherches la concernant.

ANNEXE II

GENETIC CONSELOR

" Faits : La maladie est héréditaire et transmise par des gènes. Les individus qui sont issus d'un couple dont l'un des deux membres est porteur du gène ont eux-mêmes 50 % de chances d'être porteur du gène. S'ils ne sont pas porteur du gène, ils n'auront jamais la maladie et ne la transmettront pas à leurs enfants. Cependant, ils ne peuvent en être sûrs avant de ne pas avoir été atteints par la maladie, à un âge avancé. S'ils sont porteurs du gène, ils auront sans doute des signes de la maladie avant 35 ans, mais il est possible qu'ils en aient des signes à un âge beaucoup plus avancé et qu'ils transmettent la maladie à la moitié de leurs enfants à un moment quelconque, même avant que la maladie ne se déclare. Il se peut que, même si elle se déclare, la maladie sera bénigne et n'évolue que très lentement au point que les individus puissent avoir une vie socio-professionnelle normale pendant de nombreuses années. Bien que bénigne chez les parents, la maladie peut être sévère chez les enfants et inversement.

Conséquences : Il se peut que les enfant d'un couple atteint par la maladie ne sachent pas s'ils sont atteints ou non avant la naissance de leurs propres enfants. De tels individus, s'ils ne connaissent pas les faits concernant la maladie, sont réduits à connaître les conséquences après leur apparition. S'ils connaissent les faits, ils ont le choix ou bien d'informer de cette possibilité leur futur conjoint ou bien de ne pas l'en informer. Dans le premier cas, le futur conjoint est libre de partager le risque ou de refuser le mariage. Dans le second :

a) les enfants peuvent ne pas être touchés par la maladie et il n'y a alors pas de problème, à moins qu'ils ne manifestent la maladie eux mêmes ;

b) les enfants peuvent être touchés par la maladie une fois que l'un des parents la manifeste, et dans chaque cas, le conjoint aurait sans doute à apprendre des deux la nature de la maladie et le fait qu'on ne lui en a pas révélé l'existence. A n'importe quel âge jusqu'à 35 ans, les enfants d'un couple atteint par la maladie ont une probabilité croissante de révéler la maladie. Après 35 ans, un tel enffant a une probabilité décroissante de révéler la maladie ".

Dans 'Treatment of Huntington's disease
By John R. WHITTIER
in MODERN TREATMENT 1968 (5) (123)

OBSERVATION CLINIQUE

Le jeune Hubert DES..... est adressé le 4/1/74, dans le service du Professeur J. BALLIVET à Dijon, par le Docteur LEVITTE de Dole, pour une aggravation de troubles moteurs. Hubert (né le 06/02/58) a 16 ans lors de son hospitalisation ; il était, jusqu'alors, en placement au centre médicopédagogique et professionnel de Gironagny, et ce, depuis le 10/04/72. Il avait été admis dans ce centre avec le diagnostic d' "arriération intellectuelle aux limites inférieures de la débilité mentale moyenne, avec déficience motrice importante".

Les troubles avaient commencé au cours de l'année 1967/1968 ; il avait déjà fait plusieurs fugues alors qu'il était dans une classe de perfectionnement à Frasne le Château, il avait alors 10 ans.

A son arrivée à l'I.M.P.P., il est examiné par le Docteur J. BUTZACH qui note : *" En dehors d'une Q.I. située aux environs de 60, ce qui frappe, c'est l'existence de troubles moteurs graves, et, qui paraissent assez caractéristiques d'un syndrome extra pyramidal (aspect figé, bradykinésie, bradypsychie, contractures parasites, troubles moteurs évidents dans la marche et dans les gestes des membres supérieurs, absence de signe d'atteinte des voies pyramidales). Ces troubles moteurs étant aggravés dans leur aspect extérieur par des phénomènes d'inhibition d'origine émotive. Il s'est ajouté de plus un état de négligence corporelle et une énurésie quasi constante ".*

Au cours du séjour à l'I.M.P.P., on a pu noter une nette amélioration de l'état psychique et une meilleure intégration. Mais, après un séjour dans sa famille, il y eut une nette régression avec aggravation tant des troubles moteurs que des troubles psychiques, le tout motivant son hospitalisation.

L'EXAMEN CLINIQUE LORS DE L'ADMISSION (Janvier 1974) permet de noter :

. Une hypertonie, de type extra pyramidale, avec rigidité plastique des quatre membres, prédominante au membre supérieur gauche , avec signe de la roue dentée très net.

. Une akinésie importante, avec aspects particuliers ;

- du facies, figé, avec grimaces involontaires lors des tentatives d'expression orale,
  - . avec une diminution de la mimique,
  - . avec un trouble de la mobilité occulaire qui sera confirmé par l'ophtalmologiste : " insuffisance du regard vers le haut et de la convergence " (Docteur PICHON) ;
- de la parole, qui est explosive, mal articulée ;
- de la station debout et de la marche, qui est lente, se fait à petits pas, avec déviation à droite lors de la fermeture des yeux, le corps soudé, penché en avant, avec perte du ballant des bras.

. Il n'est pas noté de mouvements anormaux, cependant, il existe :

- quelques secousses myocloniques lors des mouvements d'extension,
- un tremblement fin dans les mouvements des mains; tremblement accentué lors des émotions et du maintien des attitudes (préhension dirigée, alimentation, dessin).

. Le reste de l'examen neurologique est normal.

Il n'existe pas de trouble des sensibilités profondes ou superficielles.

Il n'existe pas de syndrome pyramidal mais des signes d'irritation pyramidale avec R.O.T. vifs, presque polycinétiques ; les réflexes cutanés plantaires sont indifférents.

Il n'y a pas d'atteinte des nerfs crâniens, ni de syndrome cérébelleux.

. Nous n'avons pas eu connaissance et n'avons pas constaté de crise comitiale chez Hubert.

. Quant aux troubles mentaux, ils sont très importants, marqués par un Q.I. bas, avec infantilisme majeur. Cependant, on ne peut pas, à notre avis, parler de débilité ; il s'agit plutôt d'un retard mental important, probablement aggravé par la difficulté d'élocution et l'akinésie. De plus, ces enfants sont mal scolarisés. Il nous a semblé qu'Hubert vivait dans un petit monde bien à lui, espérant être un jour mécanicien, parlant souvent de sa famille, s'intégrant très bien dans le service où il tient une place priviliégiée, au milieu de malades nettement plus âgés, et "gâté" par les infirmières.

. L'examen des différents appareils est par ailleurs normal, tout au plus, trouve-t-on un trouble de la déglutition, accompagné de fréquents épisodes de fausses routes bénignes, qui serait à rapprocher du trouble de la parole ; dysarthrie par hypertonie !

DIFFERENTS EXAMENS COMPLEMENTAIRES furent pratiqués :

. l'E.E.G. : *" Rythme de base à 6c/s, symétrique, peu réagissant, stable à l'hyperpnée - S.L.I. sans effet. En conclusion, tracé lent, sans assymétrie, ni signes en foyer ".* (Docteur BERGEROT).

. la P.E.G. n' pas été pratiquée.

. Ponction lombaire (L.C.R.) :

Aspect eau de roche
Albumine : 0,35 g 0/00
Glucose : 0,50 g 0/00
Chlorure : 7 g 0/00
Cytologie inférieure à 1 élément par mm^3.

. Le bilan biologique habituel ne révêle pas d'anomalie :

N.F.S. et V.S.
Ionogrammes sanguin et urinaire
Sérologie syphilitique
Electrophorèse du sérum
Tests hépatiques, bilan lipidique....

. La céruléoplasmine à 0,27 g pour 1000 est normale, ainsi que la cupremie (1,30 mg pour 1000).

La biopsie de foie et la laparoscopie sont normales (Docteur JAQUOT).

. L'électromyographie pratiquée (Docteur LOCHE) ne montre pas de signe d'atteinte neurogène ou myogène. Il n'existe pas de crise de contracture musculaire au moment de la mobilisation passive ou active, ou lors de stimulation périphériques. Il existe cependant lors de l'étirement musculaire une activité électrique sans renforcement au lâchage.

. Les vitesses de conductions nerveuses motrices calculées sont normales (Docteur LOCHE).:

Dans le S.E.P. gauche : 53 m/sec., latence distale 5 millisec.

Dans le S.E.P. droit : 53 m/sec., latence distale 4 millisec.

. L'examen ophtalmologique confirme le trouble de la motricité occulaire et l'absence d'anneau de KAYSER FLLEISHER ; le fond d'oeil est normal (Docteur PICHON).

En Conclusion

On se trouve en présence d'un syndrome extra pyramidal caractérisé par une hypertonie et une akinésie chez un adolescent de 16 ans. Le début remonte à 6 années, vers l'âge de 10 ans ; il existe d'importants troubles mentaux. Les examens complémentaires pratiqués sont normaux.

L'anamnèse familiale va permettre d'établir le diagnostic de chorée de HUNTINGTON dans sa forme rigide.

L'HISTOIRE FAMILIALE

On apprend tout d'abord qu'un jeune frère d'Hubert, Bruno (IV 2), né le 12/07/63, est décédé à l'âge de 8 ans, après évolution d'une maladie hypertonique avec rigidité, akinésie, tremblements et retard mental important, et qui aurait commencé vers l'âge de 5 ans et demi.

Hubert a, par ailleurs, à cette date, deux soeurs (IV 3 et 4) Annick et Véronique, en bonne santé, et deux frères (IV 5 et 6), dont l'un, Christophe, bien que ne présentant pas de signe neurologique, accuse un net retard scolaire (CM 1 à 11 ans).

Cinq enfants, issus d'un deuxième mariage de la mère, sont en bonne santé.

Le père d'Hubert, Claude (III 1) a débuté vers l'âge de 20 ans une forme psychiatrique puis choréïque de la maladie de HUNTINGTON ; il est décédé en 1969, à l'âge de 30 ans, après cinq années d'hospitalisation au centre psychiatrique de la Chartreuse (1939-1969).

Dans cette même génération, un oncle, Georges (III 4) est décédé à 35 ans (1934-1970) sans descendant ; il présentait un tableau de démence profonde, avec mouvements anormaux et choréïques. Le début de l'affection se situe vers la 28ème année.

Une tante, Marcelle, (III 5) est en bonne santé, a trois enfants .

Deux autres tantes, Micheline M... (III 6) est décédée à 39 ans (1932-1971) au centre psychiatrique, atteinte d'une forme choréïque qui aurait débuté une dizaine d'années auparavant ; quant à Monique R... (III 8), elle aurait débuté la même maladie vers l'âge de 35 ans, pour décéder à 46 ans à l'hôpital psychiatrique (1928-1974). Les deux tantes avaient des enfants dont à date, aucun n'a révélé de signes de la maladie.

Le grand-père d'Hubert, Georges (II 2) (1903-1947) est décédé à 44 ans, ayant débuté, après 30 ans, une maladie comportant troubles mentaux et mouvements choréïques.

Un frère de ce Georges, Joseph (II 3), est décédé à 60 ans (1883-1947) ayant débuté des troubles choréïques et une démence progressive vers l'âge de 46 ans.

De plus, l'arrière grand-père, Georges (I 1), se serait suicidé à 46 ans, et on peut évoquer la possibilité d'une maladie de HUNTINGTON chez cet ancêtre, bien qu'aucun autre élément ne nous permette de l'affirmer.

Sur ces faits, on peut affirmer qu'Hubert présente une maladie de HUNTINGTON dans sa forme rigide.

De plus, on notera ;

- Un effet d'anticipation avec diminution de l'âge de début de la maladie d'une génération à l'autre dans la lignée directe ;

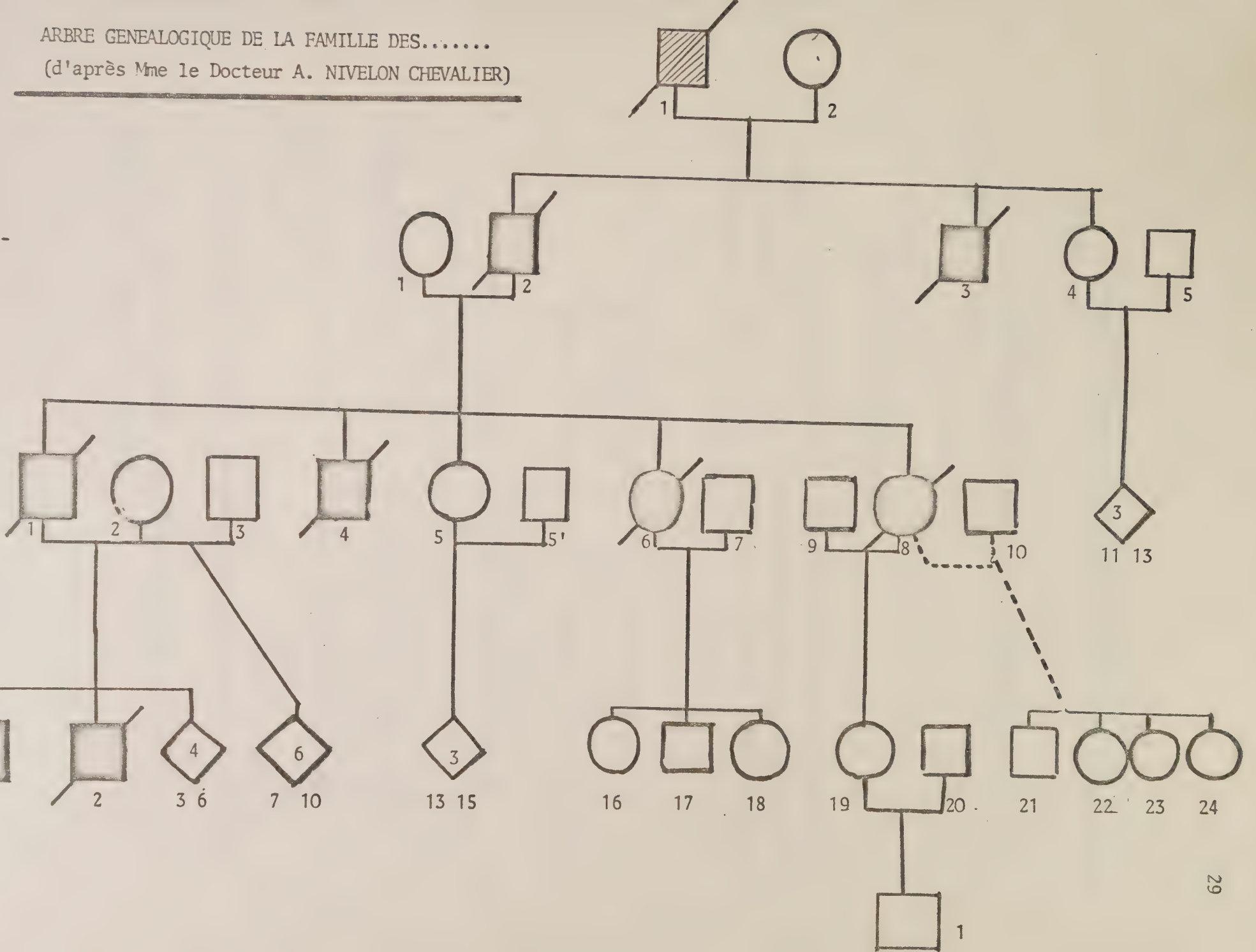
Georges	II 2	:	Début après 30 ans
Claude	III 1	:	Début vers 20 ans
Georges	III 4	:	Début vers 28 ans
Micheline	III 6	:	Début vers 29 ans
Monique	III 8	:	Début vers 35 ans
Hubert	IV 1	:	Début vers 10 ans
Bruno	IV 2	:	Début vers 5 ans (on peut supposer raisonnablement que Bruno présentait une forme rigide infantile de la même maladie).

- Que, si l'on admet que Bruno (IV 2) présentait une forme rigide, les 2 formes rigides appartiennent à la même fratrie.

- Que les formes rigides sont transmises par un homme !

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE DES.....

(d'après Mme le Docteur A. NIVELON CHEVALIER)



HUBERT

- Enfin, l'extrême variabilité d'expression de la maladie dans la même famille.

(Il serait bien sûr intéressant de connaître le devenir des générations IV et V).

SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE

Un test au probenecid a été pratique (Docteur B. RENAUD) ; il étudie l'élévation du taux d'acide homovanillique (H.V.A.), métabolite de la dopamine, dans le L.C.R., comparé ici au taux de 5 hydroxy-indol-acétique acide (H.I.A.A.) métabolite de la sérotonine ;

	Probenecide ng/ml	H.V.A. ng/ml	5 H.I.A.A. ng/ml
L.C.R. "Avant"	( )	11 ($47,0 \pm 8$)	23 (21 ± 3)
L.C.R. "Après"	29,5 ($18,3 \pm 4,0$) *	300 (172 ± 30)	141 (114 ± 19)
Augmentations	( )	+ 289 (125 ± 28)	+ 118 (93 ± 20)
Rapport des augmentations	H.V.A / 5 H.I.A. = 2,45 ($1,36 \pm 0,10$)		

* Les valeurs entre parenthèses indiquent les résultats obtenus chez 5 sujets de contrôle.

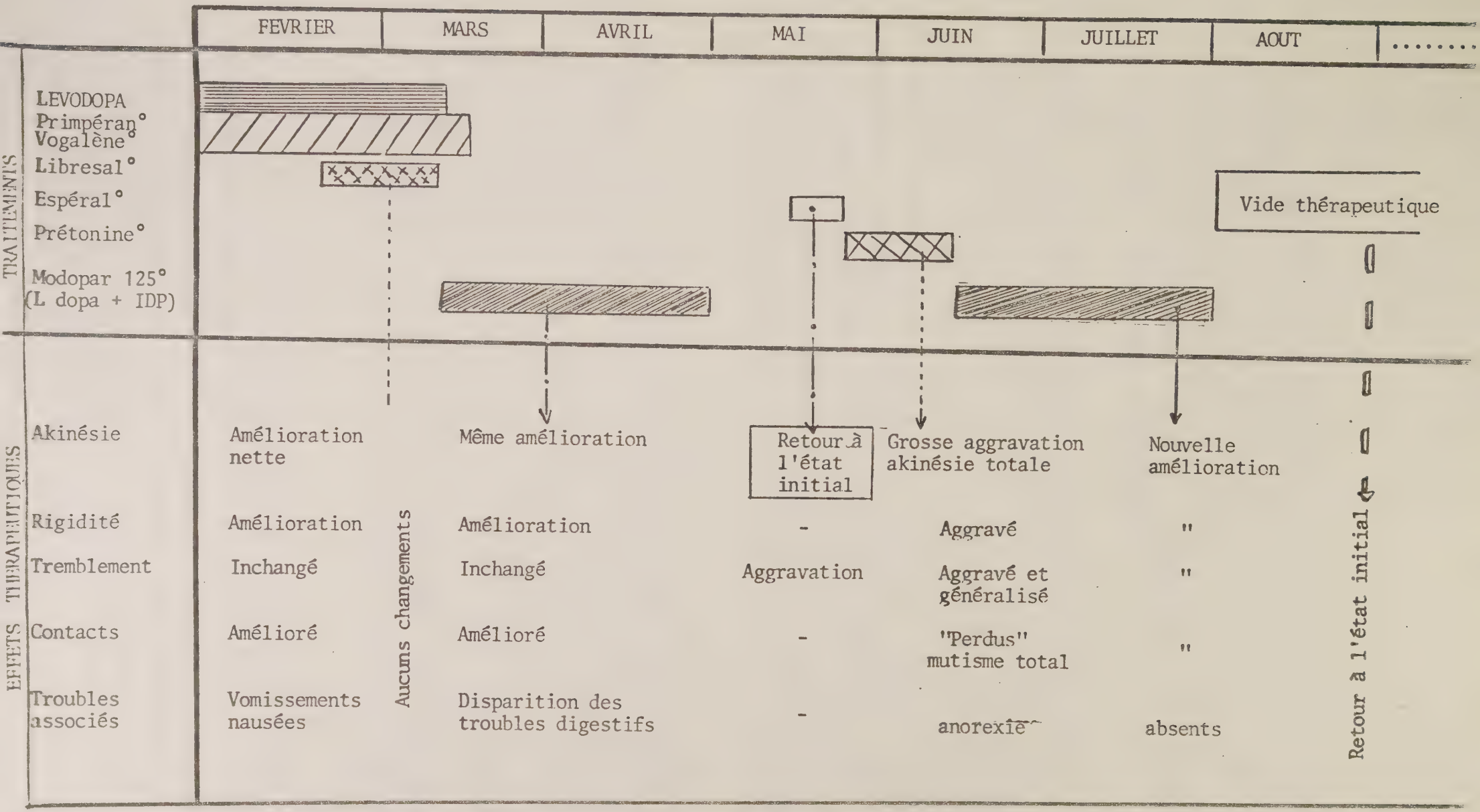
Ce test montre un taux de base en H.V.A. très diminué, alors que celui du 5 H.I.A.A. est normal. Les augmentations obtenues sous probenecid, compte tenu du taux de ce dernier dans le L.C.R., ne mettent pas en évidence de perturbations majeures, en dehors d'un déséquilibre de la "balance dopamine-serotonine", en faveur de la première.

Devant ce taux de base en H.V.A. très diminué, un traitement à la L. dopa a été entrepris. Nous avons donné de la larodopa° (Levodopa) en gélules dosées à 500 mg pour arriver en 6 jours à la dose de 2,5 grammes, soit 5 gélules. Ce traitement a été maintenu pendant 38 jours ; on a rapidement pu constater une nette amélioration portant principalement sur l'akinésie et la rigidité, avec une amélioration fonctionnelle nettement ressentie par le patient et par l'entourage ; l'activité comme la relation avec autrui se sont libérées pour une grande part.

Le lioresal° a été adjoint en traitement à cette époque, pendant 4 semaines, en augmentant progressivement la dose de 1 à 3 comprimés par jour. Il est connu que ce médicament pourrait diminuer l'intensité des mouvements choréïques et parfois améliorer la rigidité de la maladie de HUNTINGTON. Cependant, dans la forme rigide de cette maladie, où il existe une hypertonie diffuse de type extrapyramidale, le lioresal°, qui agit sur l'hypertonie pyramidale, ne trouve pas une indication majeure, d'autant que les crises d'épilepsie peuvent en être majorées. Devant l'absence d'amélioration, ce traitement fut rapidement abandonné.

En raisin de troubles digestifs (nausées et vomissements) on remplaça le levodopa par l'association de levodopa et de bensérazide, inhibiteur de la dopa décarboxylose périphérique (I.D.P.), associés dans le rapport 4/1, dosé à 125 mg (100 mg de levodopa et 25 mg de benserazide). Le traitement a été pris en relais immédiatement à la dose de 3 gélules par jour pendant 49 jours. Très rapidement, une nette amélioration de la symptomatologie digestive permit l'arrêt des thérapeutiques symptomatiques (vogalène°et/ou primpéran°) qui avaient dû être associés au précédent traitement. Sur le plan neurologique, l'efficacité demeurait mais avec un "seuil" clinique, le patient conservant, mais à un moindre degré, une discrète rigidité, des troubles de la marche, l'akinésie étant beaucoup mieux contrôlée.

(III) TABLEAU RESUMANT LA THERAPEUTIQUE :



Au moins de juin, la thérapeutique par la L. dopa fut stoppée, avec réapparition rapide de mouvements saccadés, d'une rigidité nette, presque invalidente, et d'une akinésie qui confinait Hubert au lit. Dans le même temps, 1/2 gélule d'espéral° (disulfirame) fut administré, à cette dose journalière pendant 10 jours, avec aggravation du tremblement et aucune autre amélioration, et donc stoppé.

A la suite de cet essai, et toujours en l'absence d'autre thérapeutique, on administra au patient pendant un peu plus de deux semaines, deux puis trois comprimés de pretonine° (précureur de la sérotonine) ; on assiste rapidement à une aggravation brutale de l'état neurologique, avec tremblement généralisé, adynamie totale, mutisme majeur, troubles fonctionnels avec hypotension orthostatique, anorexie. Cette aggravation, déparrant nettement l'état initial, on stoppa le traitement et après quelques jours, on repris le traitement par la L. dopa + benserazide (modopar°), à la même dose de 3 gélules par jours (gélules à 125 mg). Ce traitement semble efficace, avec reprise de l'activité et du contact, diminution de l'hypertonie.

Au mois de juillet 1974, après 6 mois passés dans le service, le jeune Hubert est envoyé à l'hôpital psychiatrique de St YLIE, dont il dépend géographiquement. Lors de son admission (il avait jusqu'à ce jour reçu son traitement), l'interne note : *" Adolescent s'exprimant bien, malgré un trouble de type dysarthrique, explique bien son cas, d'où il vient, parle de sa famille ; semble plus retardé que débile. A l'examen, il existe une rigidité discrète, il faut sensibiliser la recherche de la roue dentée ; on note une bradykinésie, la marche se fait à la façon des parkinsonniens, cependant il existe un léger ballant des bras et les pas sont plus saccadés que petits. Absence de crise comitiale et de mouvements anormaux ".*

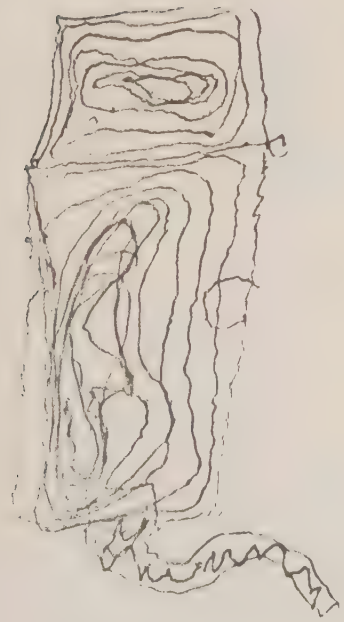
Nous revoyons Hubert en novembre 1975 - Voici plus d'un an qu'il n'a pas reçu de L. dopa (quelques gouttes de théralène° le soir, irrégulièrement). Nous le retrouvons sur le plan neurologique, avec un tableau typique de PARKINSON, il semble même aggravé par rapport à l'état initial de janvier 1974. Rigidité et akinésie sont importantes, le tremblement est net. Sur le plan mental, le déficit ne nous parait accentué que du fait de la stagnation des facultés par rapport à l'âge, ce qui le met à l'écart (Hubert aura bientôt 18 ans).

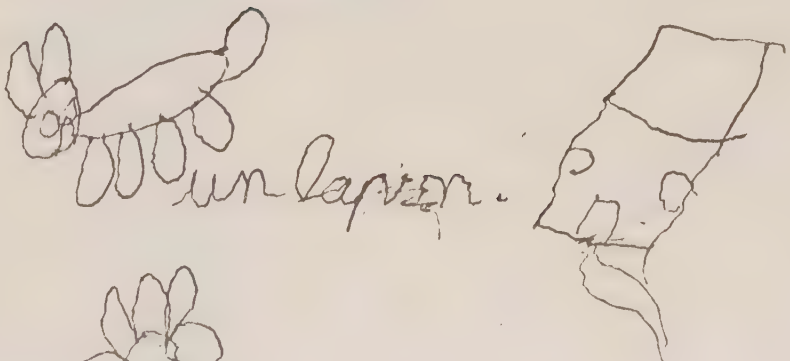
Sur ce plan, on ne peut parler ni de démence ni de régression, le contact avec l'entourage est bon, mais nécessite la stimulation. Hubert semble vivre dans un petit monde intérieur, évoquant avec nous sa famille, qu'il connait très bien dans les détails (rappelons qu'il a 1o frères et soeurs ou demi-frères et soeurs), son désir jamais abandonné d'être mécanicien et, à ce sujet, se tenant bien au courant des voitures récentes. Nous l'avons fait lire, écrire et compter, le niveau est celui du CM 2 ; mais la scolarisation irrégulière, la tendance au mutisme, nous semblent deux obstacles majeurs à une détermination correcte du Q.I, d'autant que l'on est frappé de le voir sourire lors de nos conversations avec les infirmières qui s'occupent de lui, faisant preuve d'un humour bien à propos.

Le traitement par la L. dopa + bensérazide a été repris avec, rapidement, une amélioration portant surtout sur l'akinésie, le contact avec l'entourage, moins net sur la rigidité, touchant peu le tremblement. La reprise de modopar° a donné lieu, au début, à des vomissements et des nausées, rapidement contrôlées en prenant garde de donner le médicament en fin de repas.

Pour tout le personnel soignant, il existe une amélioration nette ; probablement accentuée au niveau du contact par le fait que l'on s'occupe beaucoup de lui, mais dont il est incontestable qu'une grande part revient au médicament. La dose journalière est de 6 gélules de L. dopa + bensérazide ; les améliorations notées lors d'une visite après trois semaines de traitement ; Hubert sourit, marche (ses pieds s'écartent de 20 à 30 cm alors qu'auparavant il y avait toujours chevauchement des pas), le corps est alors droit, la tête "haute", on a l'impression qu'il est fier de marcher "comme tout le monde", la flexion spastique de la jambe sur la cuisse est en nette diminution, ce qui fait qu'Hubert marche moins sur la pointe des pieds et semble plus équilibré. Aucuns mouvements anormaux ne sont signalés.

Vendredi 14 novembre.





un lapin.

une fleur.

14 NOV. 1975

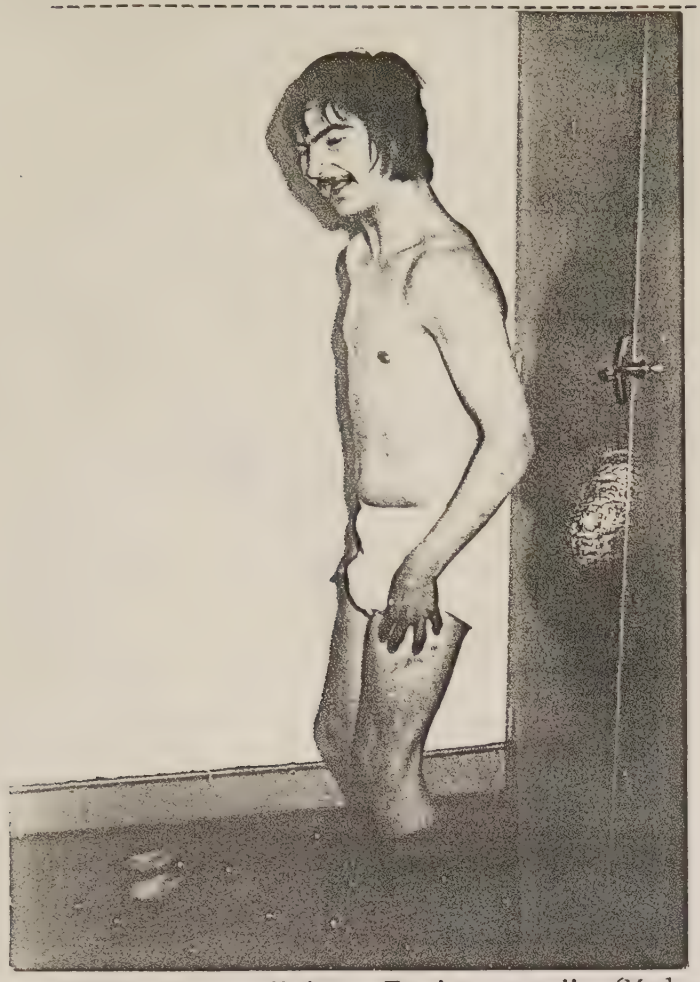
DESSIN APRES UN MOIS DE TRAITEMENT
PAR MODOPAR° 125 AVEC AUGMENTATION
PROGRESSIVE JUSQU'A 6 GELULES / J

Hubert

Lundi 3 décembre.

Je vois des fils de cotyes et je veux être mécanicien.

PHOTO I : " Avant Traitement " (le 17 novembre 1975)



Malgré la bonne volonté du sujet face au photographe :
- membres inférieurs en flexion,
- dos voûté,
- tête penchée en avant,
- bras collés au corps

PHOTO II : " Avec Traitement " (Modopar° 125 - le 8 décembre 1975

La tête se porte spontanément dans l'axe du corps qui a retrouvé sa rectitude sans effort ;
L'extension des membres inférieurs est devenue spontanée ;
Les bras prennent spontanément une position plus naturelle.

LES ASPECTS CLINIQUES

D'après DELMAS MARSALET (1968) AUQUEL NOUS AURONS AJOURE QUELQUES CARACTERES

AUTEURS	ANNEE	DIAGNOSTIC ORIGINAL	sexe	âge de début	âge de décès	rigidité	MOUVEMENTS ANORMAUX	tremblements	épilepsie	troubles mentaux	hérédité	sexe de l'ascendant malade	dysartrie et/ou trble déglutit.	irritation pyramidale	diagnostic anatomique	OBSERVATIONS
GROUPE 1 - DEBUT RIGIDE																
BEYERMAN (I)	1927	HUNTINGTON	M	19	.	+	GRIMACES	-	-	+	+	P	.	-		
LIDENBERG	1960	PARKINSON	F	.	29	+	.	.	.	.	.	.	.	.		
DOW	1960	WILSON	M	13	26	+	ATHETOIDES	+	+	+	+	P	+	.		
CAMPBEL	1961	CHOREE CHR.	M	9	17	+	DYSTONIE	.	+	+	+	P	.	+		
BITTENBENDER	1962	HUNTINGTON	M	6	15	+	.	-	+	+	+	P	.	.		
JERVIS (1)	1963	CHOREE CHR.	M	5	12	+	GRIMACES	-	+	+	+	P	+	.		
JERVIS (2)	1963	"	F	5	7	+	MYOCLONIES	+	+	+	+	P	.	+		
JERVIS (3) *	1963	"	M	3	7	+	DYSMETRIE	+	+	+	+	P	.	.		
TRIDON	1964	HUNTINGTON	F	7	.	+	.	+	+	+	+	P	+	+		
BRION, CONOY	1965	HALLERVORDEN SPATZ	M	3	11	+	DYSTONIE	+	-	+	+	P	.	.		
MARKAN (1)	1965	HUNTINGTON	F	9	.	+	.	.	-	+	+	P	+	.		
MARKAN (2)	1965	"	F	6	.	+	.	.	-	.	+	P	+	+		
MARKAN (3)	1965	"	F	4	.	+	.	.	+	.	+	P	.	+		
SCHONFELDER	1966	CHOREE CHR.	F.	7	.	+	.	.	.	+	+	P	+	.		
MULLER KUPPERS *	1963	CHOREE CHR.	M	9	17	+	DYSTONIE	.	.	+	.	.	+	.		

AUTEURS	ANNEE	DIAGNOSTIC ORIGINAL	sexe	âge de début	âge de décès	rigidité	MOUVEMENTS ANORMAUX	tremblements	épilepsie	troubles mentaux	hérédité	sexe de l'ascendant malade	dysarthrie et/ou trble déglutit.	irritation pyramidale	OBSERVATIONS
GROUPE 1 - DEBUT RIGIDE (SUITE)															
NEUMAYER	1966	PARKINSON	F	43	49	+	TICS	+	.	.	+	.	.	.	
NEUMAYER	1966	WILSON	F	7	9	+	ATHETOIDES	.	+	+	+	P	.	.	
BYERS	1967	HUNTINGTON	F	4,5	.	+	DYSTONIE	.	+	+	+	P	+	+	
BYERS	1967	"	M	4	10	+	ATAXIE	.	+	+	+	P	.	+	
BYERS	1967	"	M	5	.	+	DYSTONIE	+	+	+	+	P	.	+	
BYERS	1967	"	M	12	.	+	GRIMACES DYSTONIE	+	+	+	+	P	.	+	
FONTANGES	1968	HUNTINGTON	M	.	35	+		+	.	+	+	.	.	.	
FONTANGES	1968	WILSON	F	12	17	+	DYSTONIE	+	+	+	+	P	+	+	
DELMAS MARSALET	1968	HUNTINGTON	M	27	36	+	-	-	-	+	+	P	+	+	
DELMAS MARSALET	1968	HUNTINGTON	F	4	15	+	-	+	+	+	+	M	+	+	
FORTIER (1)	1968	HUNTINGTON	M	20	30	+	-	+	-	+	+	P	.	.	
FORTIER (2)	1968	PARKINSON	M	30	44	+	-	+	.	+	+	.	.	.	
FORTIER (3)	1968	PARKINSON POST ENCEPHALITE	F	14	25	+	.	+	.	+	+	P	.	+	
FORTIER (4)	1968	CHOREE CHR.	M	35	.	+	-	.	.	+	+	P	.	+	
(PERSONNELLE)	1974	HUNTINGTON	M	10	.	+	GRIMACES	+	-	+	+	P	+	+	

AUTEURS	ANNEE	DIAGNOSTIC ORIGINAL	sexe	âge de début	âge de décès	rigidité	MOUVEMENTS ANORMAUX	tremblements	épilepsie	troubles mentaux	hérédité	sexe de l'ascendant malade	dysartrie et/ou trble déglutit.	irritation pyramidale	OBSERVATIONS
G R O U P E II : D E B U T M I X T E															
BEYERMAN (II)	1927	HUNTINGTON	M	13	.	+	CHOREE	0	+	+	+	P	.	+	
BIELCHOWSKI	1922	HUNTINGTON	M	6	15	+	ATHETOSE	.	.	+	+	P		-	
BAROWS	1963	HUNTINGTON	F	4	12	+	ATHETOSE NYOCLO	.	+	+	+	P	.	.	
NEUMAYER	1966	WILSON	M	27	44	+	MYOCLONIES	+	-	+	+	.	.	.	
DELMAS MARSALET	1968	HUNTINGTON	F	29	37	+	ATHETOSE	.	.	+	+	P	+	+	
G R O U P E III : D E B U T C H O R E I Q U E															
CLAUDE ET COLL	1930	S.RIGIDITE POST CH.	M	46	.	+	ATHETOSE	.	.	+	+	.	.	+	
PROZEN (1)	1966	HUNTINGTON	M	40	57	+	.	.	.	+	+	.	.	.	
PROZEN (2)	1966	HUNTINGTON	F	.	44	+	.	.	.	.	+	.	.	.	
PROZEN (3)	1966	HUNTINGTON	F	33	35	+	.	.	.	+	+	.	.	.	
FORTIER (5)	1968	HUNTINGTON	M	34	40	+	ATHETOSE	+	+	+	+	M	+	.	
FORTIER (6)	1968	HUNTINGTON	M	15	51	+	CHOREE DOMINANT	+	.	+-	+	P	.	+	
FORTIER (7)	1968	HUNTINGTON	M	23	34	+	MYOCLONIES	+	+	+	+	P	.	.	
FORTIER (8)	1968	HUNTINGTON	F	31	.	+	.	-	.	+	.	P ?			incertitude
RODRIGUEZ VALLEJO ET COLL	1973	HUNTINGTON	M	46	.	+	ATHETOSE	.	+	+	+	P	+	+	diagnostic par biopsie duN.C.

Le polymorphisme clinique, qui ressort des travaux récents de BITTENBENDER et QUAFASEL (23) nous incite à reprendre la classification qu'ils ont faite de la maladie selon le mode de début, plutôt que de décrire des formes selon l'âge, ce qui amènerait de nombreuses répétitions.

A - LA CLASSIFICATION DE BITTENBENDER RETENUE COMPORTE TROIS GROUPES :

GROUPE I

A aucun moment de l'évolution n'ont été constatés de mouvements choréïques. Les formes cliniques sont RIGIDES D'EMBLEE, et le sont restées.

GROUPE II

Des mouvements choréïques ont coexistés dès le début avec des phénomènes akinéto-hypertoniques. Le groupe fait ressortir l'importance de la possibilité d'apparition en même temps d'une hypertonie et d'une hyperkinésie.

GROUPE III

La maladie a débuté de façon classique par des mouvements anormaux choréïques, qui ont ensuite disparu pour laisser place à une hypertonie. Ce sont presque toutes des formes adultes.

A partir du tableau IV, que nous avons établi d'après DELMAS MARSALLET (45), viennent quelques constatations immédiates :

a) l'âge de début de la maladie est en général en rapport avec la forme clinique ; plus le début est précoce, plus la maladie se présente sous forme hypertonique.

b) l'épilepsie apparait comme plus fréquemment signalée dans le groupe I de la classification de BITTENBENDER.

TABLEAU V	Age de début moyen	Durée de vie moyenne	Fréquence de l'épilep
GROUPE I	12 ans	7, 8 ans	14 / 29
GROUPE II	16 ans	13 ans	2 / 5
GROUPE III	34 ans	12 ans	3 / 9

c) dans 50 % des cas sont signalés des signes d'irritation pyramidales à type d'exagération des réflexes ostéotendineux, de signe de Hoffman ; le réflexe cutané plantaire est le plus souvent indifférent.

d) les tremblements sont très fréquemment signalés (et rarement infirmés) de même que les troubles dysarthriques et dysphagiques.

e) remarquons que le sexe de l'ascendant malade est, quand il est mentionné, en faveur d'une nette prépondérance paternelle.

Il est très difficile d'établir des statistiques de ces caractères car les signes que nous avons cherché à mettre en évidence ne sont pas forcément absents quand ils ne sont pas signalés dans les observations.

Après ces quelques remarques, nous allons reprendre les diverses manifestations cliniques afin de les schématiser.

B - MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

La tétrade classique selon TRIDON (133) comprend :

L'hypokinésie, l'hypertonie, le retard intellectuel et les crises comitiales.

1) HYPERTONIE - AKINESIE

L'hypertonie est de type extrapyramidale, plastique, cireuse, constante, continue, proche de l'hypertonie observée dans la maladie de PARKINSON. Elle s'accompagne fréquemment du phénomène de la roue dentée ; le plus souvent, elle atteint les quatre membres, elle peut prédominer d'un côté ; elle est caractéristique par le fait qu'elle se manifeste aux extrémités et n'atteint les racines que beaucoup plus tard.

L'hypokinésie est ici plus fréquemment une akinésie, elle est considérable ; élément majeur de ces formes rigides, elle n'existe pas dans la forme typique qui est au contraire hyperkinétique.

Ces deux caractères vont donner au malade un aspect particulier :

Le facies est figé, hypertonique, avec souvent des grimaces involontaires et des clignotements des paupières lors des tentatives d'élocution ; la mimique émotionnelle est diminuée ou même absente ; on note la fréquence des rires et pleurs spasmodiques.

BITTENBENDER puis BELL (15) trouvent dans 25 % des cas des troubles de la mobilité occulaire. DEREUX (47) signale une paralysie hypertonique du regard dans l'élévation de l'oeil ; André THOMAS (3) la retrouve et note que la scopolamine° ne l'améliore pas ; quant à NEYRAC (104-5), il en fait un test de dépistage précoce. Ce trouble existait chez notre jeune malade.

La parole est perturbée, lente, explosive, souvent difficilement compréhensible ; elle est criarde, mal articulée, semblant participer d'un trouble dysarthrique auquel peuvent être rattachés aussi les troubles dysphagiques fréquents (26 % des cas pour BITTENBENDER).

La station debout et la marche sont perturbées. Le malade est raide, soudé, instable ; la perte de l'équilibre est fréquente. La démarche est maladroite, saccadée et rapide, ou lente, à petits pas ; les bras sont soudés au corps, le tronc voûté, la tête penchée en avant. Il existe pargois des spasmes de torsion sur le tronc et la tête.

Il nous a semblé qu'il existait des attitudes en flexion des membres inférieurs obligeant le malade à marcher sur la pointe des pieds, attitude liée à une rigidité presque irréductible spontanément.

2) MOUVEMENTS ANORMAUX

Nous avons vu q'ils peuvent ne pas exister, ou se développer de concert avec la rigidité, ou exister avant elle et à ce moment, le plus souvent, disparaître avec elle.

Ce sont :

- des mouvements choréïques, souvent plus apparents au niveau de la face où ils peuvent exister seuls ; parfois, seul le mouvement volontaire déclenchera cette hyperkinésie anormale.

- les tremblements sont fréquents, une fois sur deux au moins dans les formes rigides d'emblée ; ils sont prédominants aux membres supérieurs. Le tremblement est aggravé par le maintien des attitudes, l'émotion ; il peut disparaître au repos. A l'inverse du PARKINSON, ce tremblement semble aggravé par le mouvement volontaire, ce qui peut être interprêté comme la réaction à un effort soutenu (tout mouvement volontaire allant à l'encontre de l'akinésie habituelle) ou, comme étant des mouvements choréïques n'apparaissant, à cause de la rigidité, que sous forme de tremblements volontaires (?).

- les mouvements athétosiques et dystoniques sont parfois associés, avec flexion-extension exagérée du poignet, mouvements anormaux des mains, réactions posturales anormales.

- les spasmes de torsion sont parfois présents, le plus fréquemment sous forme de torsion du cou et de la tête vers la droite lors de la marche.

- des secousses myocloniques sont rencontrées lors d'observations assez nombreuses.

3) L'EPILEPSIE

Elle est signalée dans 50 % des cas et dans ce cas, elle se présente une fois sur deux sous la forme de crise grand-mal.

Elle apparait comme souvent retardée par rapport à l'installation de l'hypertonie. Elle est nettement plus fréquente que dans la forme typique et touche, selon JERVIS (71) 2 cas sur 3 dans les formes infantiles.

Elle disparait selon TRIDON (133) après une cure d'A.C.T.H., mais elle réapparait très rapidement à l'arrêt du traitement, ne cédant pas le plus souvent aux thérapeutiques anticomitiales classiques.

4) LES TROUBLES MENTAUX

On peut les considérer comme constants. Ils n'ont pas de caractère particulier par rapport aux formes typiques ; ils sont d'installation progressive, marquées par une détérioration intellectuelle et mentale le plus souvent précoce, avec retard scolaire, et inadaptation. Ces deux caractères étant aggravés par leur aspect extérieur et l'akinésie-mutisme. L'agressivité est fréquente et correspond probablement à un certain niveau de conscience de sa maladie par le jeune malade. Le Q.I. toujours bas est le plus souvent minoré car les tests ne sont pas adaptés à l'étude de ces enfants mutiques, ayant des troubles d'élocution et le plus souvent une scolarité mal adaptée.

5) L'EXAMEN CLINIQUE PAR AILLEURS

On ne retrouve pas de troubles sensitifs, ni d'atteinte des paires crâniennes.

Dans quelques cas rares (dont 4 observations de MARKHAM et KNOX (95)), il existe un syndrome cérébelleux.

Des signes d'irritation pyramidale sont fréquemment notés ; (45 à 50 % des cas), le plus souvent il s'agit d'une exagération des R.O.T., avec parfois clonus.

Par contre, un signe de Babinski est rare, et nous n'avons jamais trouvé de déficit cité dans la littérature.

Les différents appareils ne révèlent pas d'anomalie particulière.

C - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

Ne montre le plus souvent qu'un bas voltage entrecoupé de vagues delta. Il n'est pas anormal de façon significative, ni chez les malades ni chez les membres de la famille qui déclarèrent la maladie. Il n'existe pas de particularités sinon la constatation plus fréquente de crises comitiales (126).

2) L'ELECTROMYOGRAPHIE

Peut montrer des signes d'atrophie neurogène (mais l'amyotrophie n'est pas très fréquente), parfois l'importance des syncinésies (109).

3) LA PNEUMOENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE

Elle montrera une dilatation ventriculaire variable avec disparition de l'empreinte du noyau caudé et atrophie corticale, ou, une dilatation ventriculaire globale avec prédominance au niveau des cornes frontales.

Si la P.E.G. a un intérêt d'approche diagnostique, en association avec les autres tests dits prédictifs dans les formes atypiques, elle n'a aucun intérêt pronostic ; la lésion (atrophie) semblant constituée dès les premiers signes.

4) LES EXAMENS BIOLOGIQUES COURANTS SONT NORMAUX

On ne trouve pas d'anomalie significative du L.C.R., de la cuprémie, de la céruléoplasmine, de la formule sanguine, du ionogramme sanguin.

Les différents auteurs (RODRIGUEZ VALLEJO, BRUYN, ...) ont étudié les acides aminés sans rien trouver de spécifique.

Pour KENYON (74), il y aurait une augmentation du taux cellulaire du magnésium, avec un taux sérique normal. Mais les résultats sont très controversés (JONES, PLINK) (72). Il aurait été intéressant de trouver un trouble portant sur un métal, ce qui aurait pu rapprocher cette maladie de la maladie de WILSON et permis un effet curatif par correction du trouble et préventif par détection.

5) LE METABOLISME DE LA DOPAMINE ET DE LA SEROTONINE

Il n'est pas du domaine pratique courant, cependant, quelques résultats sont intéressants ; Ainsi, comme R. DUMAS et COOL.(99) l'avaient fait pour la maladie de PARKINSON, C. SCHENK et COOL.(123) se sont intéressés au taux d'H.V.A. dans le L.C.R. et ont constaté qu'il existe dans la maladie de HUNTINGTON 3 classes selon le taux de H.V.A. :

- Une classe à taux de H.V.A. normal,
- Une classe à taux de H.V.A. élevé,
- Une classe à taux de H.V.A. bas ;

Les auteurs constatèrent que, comme dans la maladie de PARKINSON, les malades appartenant à cette troisième classe, avec taux bas en H.V.A., répondaient bien au traitement par le L. dopa. Ils proposèrent de nommer cette catégorie : *"BOHAN TYPE"*.

Cette constatation peut être intéressante car ce "Bohan Type" correspond en même temps le plus souvent aux maladies du Groupe 1 de notre classification : malades dont le début est rigide d'emblée, qui, sur le plan séméiologique s'apparente le plus au syndrome parkinsonnien et qui sont les plus jeunes.

D - EVOLUTION

L'évolution est en règle générale plus rapide dans cette forme rigide-akinétique ; elle se fait le plus souvent parallèlement à la détérioration intellectuelle, vers une aggravation des signes neurologiques, conduisant à la cachexie et aux complications de décubitus, c'est une aggravation de la rigidité qui, associée à l'akinésie, transforme le jeune malade en grabataire.

LE DIAGNOSTIC

A - LE DIAGNOSTIC POSITIF

Il s'agit d'un syndrome akinéto-hypertonique, chez un enfant ou un adolescent le plus souvent, parfois chez l'adulte, présentant des troubles mentaux, et accompagné ou non de mouvements anormaux.

En dehors du tableau clinique extrêmement variable, trois critères pourront intervenir :

1) LES ELEMENTS FAMILIAUX (Hérédité huntingtonnienne)

Pour BITTENBENDER (23) *"Dans les formes rigides, en dehors d'une bonne documentation familiale, le diagnostic clinique est quasiment impossible à faire"*. Pour établir le diagnostic sur les données cliniques, l'un des trois critères suivant doit être présent :

- Le patient, à une époque donnée au cours de sa maladie, a présenté des mouvements choréïques typiques avec démence, et une histoire familiale appropriée ;
- Lorsque la forme clinique n'est pas typique, il existe un ou plusieurs cas de chorée typique dans les générations qui suivent ou précèdent le malade ;
- Il y a confirmation post-mortem de la maladie, soit chez le patient, soit dans les proches parents.

2) L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE PEUT PRESENTER UN INTERET

Elle montre un aspect d'atrophie putaminocaudé caractéristique, quelle que soit la forme clinique de la maladie.

RODRIGUEZ VALLEJO (123) en 1973 proposa en cas de doute et d'insuffisance de l'anamnèse de pratiquer la biopsie de noyau caudé, ce qu'il fit pour son patient, n'ayant aucun élément confirmatif familial.

Le diagnostic post-mortem peut aider au diagnostic chez les descendants.

3) LES TESTS PREDICTIFS POUR UN DIAGNOSTIC PRECOCE

Ils sont d'usage difficile et de résultats incertains, sinon parfois dangereux et controversés.

Nous ne ferons que les rappeler, sachant qu'ils ne gardent qu'une valeur de prédiction statistique. Ce sont :

- Les tests psychiatriques et les paramètres d'attention (F. BARO)
- L'enregistrement des mouvements anormaux des yeux (PETIT NEYRAC)
- Le test de charge en L. dopa (BARBEAU)
- L'enregistrement des mouvements anormaux de la langue (GOODMAN)
- L'augmentation de la captation de dopamine et de 5 H.T. par un plasma riche en plaquettes (AMINOFF et COOL).

B - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Dans son travail sur la forme rigide de la maladie de HUNTINGTON, BITTENBENDER rapporte 8 cas personnels et 62 observations de la littérature mondiale. Sur les 8 premiers cas, une seule fois le diagnostic original fut posé exact, et sur les 62 cas suivants, 41 eurent un diagnostic original erroné, d'où la nécessité d'éliminer les autres syndromes hypertoniques.

1) SYNDROMES HYPERTONIQUES SE VOYANT A L'AGE ADULTE ET CHEZ L'ENFANT (TOUT AGE)

LA DEGENERESCENCE HEPATOLENTICULAIRE (maladie héréditaire chez les jeunes) présente certaines caractéristiques :

- prédominance de l'hypertonie extrapyramidale (maladie de WILSON),
- prédominance des mouvements involontaires (pseudo sclérose de WESTPHAL-STRUMPELL),
- le diagnostic se fait sur :
  - . la tare métabolique (cuprémie
    (cuivre urinaire
    (céruléoplasmine
  - . l'anneau cornéen de KAYSER-FLEISHER
  - . la biopsie hépatique (cirrhose de surcharge)
  - . l'évolution clinique rapide vers l'hémiphlégie dystonique.

2) SYNDROMES HYPERTONIQUES NE SE VOYANT QU'A L'AGE ADULTE

a) La maladie de PARKINSON et les syndromes parkinsonniens post encéphalitiques seront éliminés sur l'examen et l'anamnèse.

b) La dégénérescence strionigrique d'ADAMS et VAN BOGAERT : Elle correspond à un tableau parkinsonnien, avec installation d'un tremblement, d'une rigidité et d'une akinésie, en règle bilatéraux et symétriques, le tout se faisant progressivement dans la cinquième ou même sixième décennie de la vie. Elle est caractérisée par une évolution relativement rapide et une certaine incoordination des mouvements. On n'observe pas de mouvements involontaires de type choréïque, ni de détérioration intellectuelle.

La particularité de ce syndrome tient à son tableau anatomopathologique, avec atteinte du locus niger mais aussi atteinte importante du corps strié et, plus particulièrement, du putamen, une atrophie du noyau caudé. Ce diagnostic anatomopathologique est important car il fait la liaison entre les lésions de la maladie de PARKINSON et celles de la maladie de HUNTINGTON.

Sur le plan thérapeutique, elle ne réagit pas à la L. dopa.

c) La maladie de CREUTZFELD JACOB, ne devrait pas être évoquée, avec son évolution ambigüe, ses troubles dominés par la démence à laquelle s'associe une riche séméiologie neurologique : mouvements anormaux, secousses myocloniques localisées, syndrome pyramidal et extrapyramidal avec rigidité plastique.

3) SYNDROMES OU AFFECTIONS DE L'ENFANT (132)

a) La paralysie agitante juvénile; PARKINSON de l'enfant ou syndrome de HUNT, maladie rare (31 cas dans la thèse de J.M. BERTRAND (17). Cette affection touche les deux sexes, débute entre 7 et 20 ans, avec un maximum de fréquence entre 14 et 16 ans, marquée par :

- une akinésie importante avec tremblements,
- à la phase d'état, une rigidité extrapyramidale avec akinésie et tremblements de repos, avec parole et écriture caractéristique,
- le syndrome pyramidal est ici constant et précoce avec R.O.T. vifs et signe de BABINSKI bilatéral,
- des troubles mentaux à type de retard intellectuel.

L'évolution est lente, progressive avec complications infectieuses et dépendance totale.

Les examens paracliniques ne révèlent pas d'anomalie biologique particulière et, sur le plan génétique, on retrouve un caractère familial dans 80 % des cas, la maladie touchant plusieurs membres de la même fratrie.

Sur le plan thérapeutique, la L. dopa et l'amantadine semblent efficaces.

b) Le syndrome post traumatique est extrêmement rare chez l'enfant.

- les formes tumorales des syndromes pseudo parkinsonniens de l'enfance sont encore plus rares que chez l'adulte. Ces syndromes seront plus souvent unilatéraux, avec des signes d'accompagnement habituels témoignant de l'extension de la lésion aux structures de

voisinage et les signes d'hypertension intracrânienne ; les examens complémentaires (F.O., E.E.G., Gamme encéphalographie, ...) contribueront au diagnostic.

- les syndromes toxiques chez l'enfant seront moins les intoxications, classiques et rares chez l'adulte, au manganèse ou à l'oxyde de carbone, que les intoxications par les neuroleptiques incisifs. Ce syndrome se rencontrera dans un contexte de maladie psychiatrique (schizophrènie) surtout en cas de troubles précoces et de traitement prolongé. Mais le syndrome provoqué est le plus souvent regressif à l'arrêt du traitement en cause.

c) La maladie de FAHR ou calcification idiopathique des noyaux gris centraux et cérébelleux compliquant une hypoparathyroïdie avec syndrome extrapyramidal. Le syndrome akinéto-hypertonique est associé à des signes cérébelleux, des convulsions et un retard mental ; la radiographie visualise les calcifications symétriques caractéristiques.

d) Certaines encéphalites peuvent se compliquer de syndromes akinéto-hypertoniques, mais ce syndrome sera le plus souvent transitoire et l'anamnèse et le cortège de signes associés ne devraient pas laisser place à la confusion.

- Ce syndrome se rencontrerait plus fréquemment dans certaines encéphalités post-poliomyélitiques et après certaines méningites tuberculeuses.

e) L'athétose double (ou syndrome de HAMMOND) est un syndrome extrapyramidal congénital ou acquis avec un tableau particulier ; les syndromes se développent dans la petite enfance avec :

. mouvements athétoïdes des mains, des doigts, du visage et du cou ;
. hypertonie musculaire avec phénomène de la roue dentée, hyperréflexie ;
. les membres se mettent en attitude de flexion ;
. il existe le plus souvent une arriération mentale avec affectivité paisible.

Ce sont :

- Les traumatismes obstétricaux cérébraux avec principalement :
  - . l'anoxie néonatale (apgar bas, réanimation longue..)
  - . l'ictère nucléaire, avec souvent association à une longue symptomatologie néonatale.
- Le status dysmyelinisatus de Cécile et Oskar VOGT
- Le syndrome de Cécile VOGT ou état marbré du striatum qui associe des mouvements anormaux de type choréo-athétonique à une hypertonie ; avec perturbation de l'acquisition de la mobilité volontaire et du langage.
- Les syndromes congénitaux, avec principalement :
  - . les atrophies pallidales et pallido-luysiennes progressives (VAN BOGAERT) qui sont héréditaires, débutent dans l'enfance, évoluent sur deux décennies en moyenne. Elles se caractérisent par une rigidité progressive accompagnée de dystonies et parfois de mouvement choréo-athétoniques.
  - . la maladie d'ALLERVORDEN SPATZ : maladie encore plus rare, familiale, autosomique récessive, évoluant en une dizaine d'années, elle se déclare à la fin de la première décennie. Elle se caractérise :

    Sur le plan clinique, par une rigidité, des mouvements involontaires, des troubles de la parole, une détérioration intellectuelle, elle évolue sur un mode lentement progressif.
    Le diagnostic est confirmé sur l'anatomie pathologique, en effet, elle se caractérise par une pigmentation brun rouille du pallidum et du locus niger et par une dégénérescence neuro-axonale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'histologie est importante à connaître en cours de cette maladie car en l'absence de l'anamnèse, elle permet de confirmer le diagnostic post mortem.

Après HUNTINGTON, les connaissances se sont développées sur le plan anatomopathologique, passant par diverses étapes :

- description d'hémorragies sous arachnoïdiennes
- puis atteinte des vaisseaux,
- puis dégénérescence des cordons postérieurs et du faisceau cérébelleux direct,
- description de processus infectieux, de prolifération gliales
- enfin, atrophie corticale sur laquelle ont insisté un grand nombre d'auteurs.

Pendant les mêmes périodes, certains auteurs avaient entrevu l'importance des lésions des noyaux de la base, on en avait incidemment rapporté la description (19-70-127). P. MARIE et LHERMITTE sont les auteurs à qui revient le mérite de faire de ces lésions des noyaux de la base le signe capital de la maladie : *"Nous devons retenir ce fait essentiel ; c'est que les lésions du corps strié sont au moins aussi intenses que les altérations corticales et présentent la même constance"*. (94).

Les travaux modernent nous permettent de schématiser les lésions anatomopathologiques, d'autant que pour la majorité des auteurs, les lésions sont identiques, quelle que soit la forme clinique de la maladie et l'âge de l'examen.

A - MACROSCOPIQUEMENT

C'est une atrophie primitive systématisée ; atrophie du corps strié avec hydrocéphalie interne.

L'atrophie est : bilatérale,
franche,
isolée, de la totalité du noyau caudé et du putamen,
avec dilatation ventriculaire,
intégrité de la couche optique
et avec absence d'anomalie du cervelet et du tronc cérébral, le plus souvent.

B - MICROSCOPIQUEMENT

1) Au niveau des noyaux gris-centraux, les neurones disparaissent dans le corps strié (noyau caudé, putamen,) avec une augmentation réactionelle de la glie, ce qui rend la capsule interne anormalement distincte.

a) Putamen et noyau caudé : le caractère histologique fondamental de la maladie est cette perte primaire des cellules nerveuses du noyau caudé et du putamen, et plus particulièrement des petites cellules (Type II de GOLGI) avec une gliose astrocytaire réactionnelle dense. Cependant, pour BRUYN (33), les grandes cellules présentent aussi des altérations dans la forme hypokinétique et rigide de la maladie !

b) Le globe Pale : s'il est normal en ce qui concerne les cellules, peut apparaître réduit de volume dans son ensemble du fait de la disposition des fibres qu'il reçoit en provenance du striatum. L'atteinte, quand elle existe est surtout externe.

c) Le thalamus et les autres structures médianes, ne présentent pas d'anomalie dans la majorité des observations. Le noyau rouge et le corps de Luys sont normaux, le locus niger pourrait contenir des dépôts de fer dans les formes rigides.

2) Les lésions corticales ne sont ni obligatoires, ni caractéristiques : Elles sont de description classique et, selon les auteurs, expliqueraient la séméiologie psychiatrique. En fait, il n'existe le plus souvent que quelques déserts neuronaux irréguliers qui paraissent peu significatifs ; parfois, on note une congestion vasculaire modérée et diffuse, quelques lymphocytes périvasculaires.

3) Les lésions associées seraient plus fréquentes et plus intenses dans les formes rigides? l'atteinte pallidale serait habituelle dans sa partie externe juxtaputaminale, mais parfois toucherait l'ensemble du pallidum. DENNY BROWN (46) envisage la responsabilité du pallidum dans la rigidité ; cependant, il existe des chorées avec atteinte pallidale nette et des rigidité sans modification importante du pallidum. Les lésions corticales sont en général moins intenses dans cette forme, mais les formations sous striées du corps de Luys et du locus niger présenteraient plus souvent des anomalies (111) ; la raréfaction cellulaire de l'écorce cérébelleuse et des noyaux dentelés est presque constante pour certains auteurs (33).

Pour se résumer, le tableau classique comprend :

- Une atrophie du putamen et du noyau caudé,
- Une gliose dense,
- Avec disparition de tous les petits neurones et conservation des grands neurones,
- Avec gliose de la partie externe du globe Pale , le tout souligné par l'intégrité des autres noyaux gris, du cortex , du cervelet et de la moelle.

APPROPRIATHYOCHOLOGIQUE

NOUVELLES RECHERCHES THÉRAPEUTIQUES

BRUYN (34) compare nos connaissances actuelles sur la pathogénie de la maladie de HUNTINGTON à nos connaissances sur la face cachée de la lune et encore, il pense que nous en savons plus de la seconde. pourtant, le nombre des hypothèses est d'importance, aussi, nous nous limiterons :

- A évoquer le problème de l'interprétation des lésions anotomiques,
- A donner un aperçu des recherches biochimiques actuelles, après un rappel schématique des conceptions récentes de la neuropathologie du système extrapyramidal.

1) INTERPRETATION DES LESIONS ANATOMIQUES

L'un des premiers, BIELSCHOWSKY, dans une observation publiée en 1922, rattache la rigidité à la lésion du globus pallidum et à la libération des centres sous pallideux (19).

Quelques années plus tard, SPIELMEYER (127) émet une hypothèse contraire, concluant qu'il n'existe pas d'explication anatomique pour comprendre la transformation en rigidité du tableau typique de chorée ; il est soutenu par ROTTER (122) qui, en 1932, à propos de deux observations, l'une sous forme rigide, l'autre sous forme typique choréïque, soutient et constate qu'il n'y a pas de différence anatomopathologique entre les deux formes.

En 1930, CLAUDE et COLL (41), à propos d'un "syndrome de rigidité post choréïque avec démence" reprennent le problème, sous-titrant : *"Considérations sur la physiopathologie des corps optostriés"*, ils concluent dans cet article :

"L'adjonction à l'altération striée d'une dégénérescence pallidale et hypotholomique est la raison de l'hypertonie , (....) et du point de vue pratique, on est autorisé à affirmer, sans crainte de déborder la réalité, que la superposition à un état choréïque, d'un syndrome de rigidité peut être lié à un processus morbide du striatum ou pallidum et des centres sous-jacents, en particulier le locus niger".

Sur le plan anatomique, la discussion tourne autour du problème de l'atteinte pallidale :

- la partie interne est considérée comme normale et intacte par la majorité des auteurs,
- quant à l'atteinte de la partie externe du pallidum, elle serait primitive, intense et indépendante de la durée de la maladie (JAKOB, VOGT, BIELSCHOWSKY, NEUMEYER, ...),
- pour d'autres, il s'agirait d'une dégénérescence neurnale et d'une gliose en rapport avec l'atteinte du putamen dont les rapports anatomiques sont étroits.

En définitive, si les lésions putaminocaudées paraissent primitives et, même pour BRION et COMOY, les seules constantes et importantes, l'atteinte des autres régions semble secondaire et non obligatoire. Mais, le plus important est que, quelle que soit la forme clinique de la maladie, l'unicité du tableau anatomique n'est plus mise en doute.

L'unicité du tableau anatomique et des faits cliniques comme l'existence, chez deux soeurs monozygotes, d'une forme rigide chez l'une et d'une forme choréïque chez l'autre, permettent d'affirmer que les deux formes cliniques sont l'expression différente d'un même défaut génétique ; les études biochimiques actuelles tentent de découvrir l'erreur métabolique à l'origine de cette maladie.

2) CES RECHERCHES BIOCHIMIQUES SONT DOMINEES PAR LA BIOCHIMIE DES MONO-AMINES

A - L'espoir de découvrir une anomalie comme celle du cuivre et de la céruléoplasmine a été vite déçu.

Des variations du taux du strontium, du magnésium (intracellulaire), du fer, ont été décrites ; mais les résultats contradictoires permettent d'affirmer l'absence de modification patente.

B - Les métabolismes des protides et des lipides ont été exploirés.

Le taux des acides aminés est normal dans le sang et les urines (RODRIGUEZ -VALLEJO) ainsi que le L.C.R.

Les immunoélectrophorèses ne comportent pas d'anomalies significatives ni pour les protides, ni pour les lipides.

C - Les recherches et les espoirs actuels se portent sur les mono-amines.

a) l'exploration des métabolismes : si l'exploration des métabolites de la dopamine et de la dopamine elle-même n'a pas montré d'anomalie dans les cas de chorée typique, nombreux sont les auteurs qui avec BARBEAU admettent l'existence d'une diminution de l'excrétion urinaire de dopamine totale et une diminution de la concentration en dopamine dans le noyau caudé dans la forme rigide juvénile (sur ce point, notons que ces études ne nous sont pas parues faites chez les adultes porteurs d'une forme rigide - Groupe III). Par ailleurs, le taux de H.V.A. est souvent bas, comme chez notre malade. Ceci laisse donc supposer qu'il existe une perturbation du métabolisme de la dopamine dans cette forme cliniques.

Par ailleurs, on sait qu'il existe chez les choréïques, comme chez les akinétorigides, une déplétion cérébrale en acide gamma-amino-butyrique dans le locus niger, le noyau lenticulaire, le noyau caudé, moins marqué dans le cortex et le cervelet. Il existe, aussi, un déficit en décarboxylase de l'acide glutamique, enzyme de synthèse du G.A.B.A., ainsi qu'en choline acétylase, nécessaire à la synthèse de l'acétylchalmie.

A partir de ces données et, comparant la maladie de HUNTINGTON avec la maladie de PARKINSON, nous allons tenter de comprendre la présence de ces deux troubles portant sur le G.A.B.A. et la dopamine et, à partir de là, poser quelques problèmes.

b) le schéma simplifié de la voie dopaminergique nigro strié

Il comprend principalement trois types de voie réalisant un circuit fermé :

- les voies cholinergiques seraient intra-striatales (1)
- les voies dopaminergiques nigro-striatales seraient (2) inhibitrices des voies cholinergiques
- les voies gabaergiques (3) striato-nigriques et striato-pallidales seraient inhibitrices des voies dopaminergiques.

A l'état physiologique, il existerait une régulation mutuelle (ce qui permet de supposer que les voies cholinergiques pourraient être inhibitrices pour les voies gabaergiques directement ou par l'intermédiaire d'autres substances, de telle façon que toute modification de l'une des voies va retentir sur l'autre.

Ainsi, à partir de ce schéma ét en simplifiant énormément, on peut dire que :

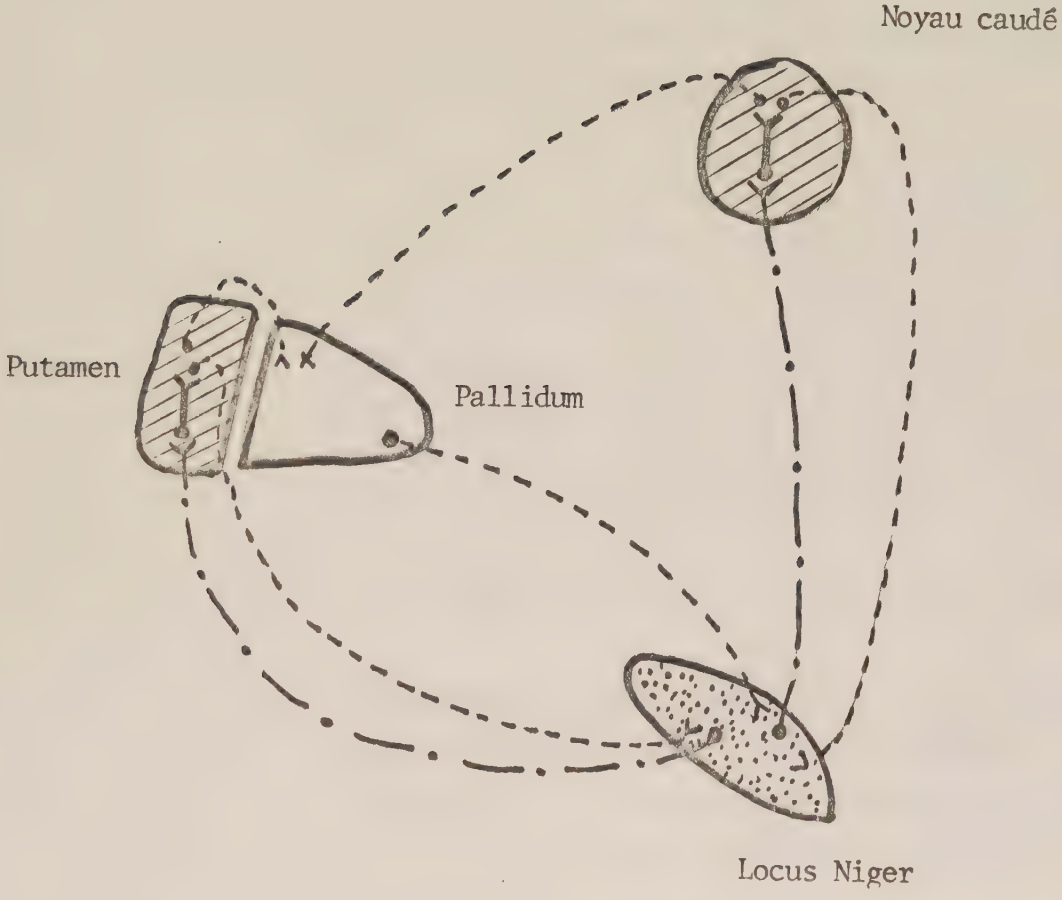
1) Au niveau de la maladie de PARKINSON ; la diminution de la dopamine (et parallèlement du H.V.A.) diminue l'inhibition, donc facilite, les voies cholinergiques ; ce qui explique que sur le plan thérapeutique, les antiperkinsonniens (anticholinergiques) et la L.dopa donnent de bons résultats.

2) Au niveau de la maladie de HUNTINGTON :

- Dans les formes typiques choréïques, la diminution de l'acide gamma amino butyrique (49') conduit à une libération des voies dopaminergiques ; dans cette forme, les taux de dopamine et d'H.V.A. sont normaux. Une possible réduction du nombre de récepteurs dopamino-sensibles peut s'accompagner d'une hyperaction de ces récepteurs par une quantité de dopamine normale puisque le turn over ne semble pas modifié (le taux de H.V.A. étant lui aussi normal).
Ce qui expliquerait l'aggravation de la séméïologie clinique par l'administration de L. dopa.

- Dans la forme rigide, il existe aussi une diminution

SCHEMATISATION BOUCLE NIGROSTRIEE



1) Neurone cholinergique (intrastriataux)

2) Neurone dopaminergique (nigrostriataux)

3) Neurone gaba - ergique (striato-nigriques et striato-pallidaux)

VOIES GABA-ERGIQUES INHIBANT LES VOIES DOPAMINERGIQUES

VOIES DOPAMINERGIQUES INHIBANT LES VOIES CHOLINERGIQUES

de l'acide gamma amino butyrique. Mais cette diminution, qui est susceptible d'accompagner uen désinhibition ou facilitation des voies dopaminergiques, coexiste avec une diminution de la dopamine (diminution de dopamine qui reste inexpliquée, d'autant qu'il n'existe pas de lésion anatomique du locus niger), donc à une désinhibition de la voie cholinergique et conduit donc à un syndrome akinétique. Ce syndrome doit réagir à la L. dopa et devrait réagir aussi aux antiperkinsonniens anticholinergiques.

Cette amélioration par la L. dopa est constatée par BARBEAU et nous la retrouvons dans notre observation ; quant à l'action des anticholinergiques, nous n'en avons pas trouvé trace dans la littérature (ni dans un sens, ni dans l'autre).

Cette diminution de la dopamine et l'action qui en découle pose le problème d'une réduction de la synthèse car, le turn over ne parait pas augmenté puisque le taux d'H.V.A. dans le L.C.R. est aussi diminué avant traitement.

3) Cette schématisation nous amène à quelques réflexions :

- l'efficacité du traitement de la L. dopa dans les formes rigides ne parait plus possible à mettre en doute, pas plus que l'existence d'une perturbation du métabolisme de la dopamine dans cette forme de maladie.

- la similitude existant entre la maladie de PARKINSON et cette forme clinique de la maladie de HUNTINGTON sur les plans clinique et biologique, par opposition à la différence existant au niveau anatomique, pose le problème de l'existence d'un trouble primaire encore inconnu, la perturbation du système dopaminergique n'étant alors que secondaire.

- quel rôle doit-on concevoir pour la voie cholinergique au sein de ce schéma du système nigro-strié ? est-elle directement inhibitrice sur les voies GABAergiques ?

- Quant au trouble du G.A.B.A., il a pu paraître un espoir mais jusqu'alors, toutes les tentatives thérapeutiques mettant en oeuvre un G.A.B.A. mimétique se sont soldées par un échec ; il y a à cela trois possibilité :
  . le G.A.B.A. mimétique, mal adapté, franchit mal la barrière hémato méningée,
  . le G.A.B.A. est inachevé ou les récepteurs G.A.B.A. minergiques ne fonctionnent pas normalement,
  . ou il existe une diminution du nombre des cellules utilisatrices en G.A.B.A.

  Enfin, pour certains auteurs, ce trouble semble secondaire et il faut rechercher une anomalie primitive, non encore délimitée.

CONCLUSIONS

Les formes rigides de la maladie de HUNTINGTON présentent plusieurs caractéristiques les différenciant de la forme typique, choréïque, de la maladie.

1) LEUR AGE DE SURVENUE

Il est beaucoup plus précoce (entre 12 et 16 ans en moyenne) et leur durée d'évolution raccourcie d'autant que la maladie débutera plus tôt. Par ailleurs, si l'on admet que les formes secondairement rigides de l'adulte (Groupe III de BITTENBENDER) ne sont que l'évolution d'une forme choréïque, il apparait que les véritables formes rigides de la maladie sont juvéniles.

2) SUR LE PLAN CLINIQUE

L'existence d'un syndrome extra-pyramidal, caractérisé par une akinéto-hypertonie chez l'enfant ou l'adolescent, pose de difficiles problèmes de diagnostic, d'autant plus qu'il n'y aura pas de contexte familial. Le parkinson infantile et la maladie de WILSON sont le plus souvent évoqués.

3) SUR LE PLAN GENETIQUE

Cette forme clinique ne se distingue de la forme typique que par le sexe de l'ascendant malade et transmetteur du gène, qui est le père dans plus de 80 % des cas. Elle conserve tous les caractères de cette maladie, autosomique, dominante, à pénétrance totale, et fait discuter de difficiles problèmes lors du conseil génétique, par son impossibilité de dépistage des porteurs de gène au stade préclinique, rendant donc impossible l'éradication de la maladie.

4) SI LES LESIONS HISTOLOGIQUES

surtout putamino-caudées, sont identiques dans toutes les formes malgré quelques variations non significatives ; il n'en est pas de même de la biochimie puisque l'on retrouve dans la forme juvénile rigide

une diminution de la concentration en dopamine au niveau du noyau caudé et une diminution fréquente du H.V.A. dans le L.C.R., ces anomalies n'étant pas présentes dans la forme choréïque de la maladie. Cette anomalie a conduit, par analogie avec la maladie de PARKINSON, au traitement de ces formes rigides par la L. dopa avec un certain succès portant principalement sur l'akinésie et le tremblement et nettement moins sur la rigidité.

5) UNE SEULE ERREUR METABOLIQUE

à l'origine de la maladie est étayée par les observations de jumeaux homozygotes pouvant présenter l'un, une forme juvénile rigide, l'autre, une forme choréïque. La découverte récente d'un déficit en gamma amino butyrique acide et en son enzome de synthèse (la décarboxylase de l'acide glutamique), quelle que soit la forme clinique, semble être un trouble plus secondaire que primitif, et n'a permis encore aucune thérapeutique substitutive efficace.

Le Président de la Thèse :

Professeur J. BALLIVET

Vu et permis d'imprimer
Dijon le 15 décembre 1975

Le Doyen

Professeur J. BOUHEY

BIBLIOGRAPHIE

1 AMINOFF J.L., TRENCHARD A., TURNER P., WOOD W.G.

Plasma up take of dopamine and 5 hydroxytryptamine and plasma catecholamine levels in patients with HUNTINGTON 's chorea

LANCET 1974 - 7889 1115-1116

2 ANGLADE P.

Discussion du rapport SAINTON sur les chorées chroniques

XIXe Cong. des Alié. et neur. de langue française

NANTES 1909 - MASSON Ed. 1910

3 ANDRE THOMAS et COLL

Troubles d'élévation des globes occulaires dans la chorée de HUNTINGTON

Rev. Neurol. (sept. oct. 1945) 77 , 9-10 , 248-250

4 BARBEAU A.

Sérotonine dans la chorée de HUNTINGTON

Tribune médicale oct. 69 Vol II n° 32

5 BARBEAU A. , TRUDEAU J.G. ; COITEUX and FULMAN G.

La chorée de HUNTINGTON chez les canadiens français, études préliminaires.

Un. Méd. Can. 1964 93 , 1178

6 BARBEAU A.

La maladie de PARKINSON et le métabolisme des amines cérébrales

Rev. du Prat. 1970 XX , 32 , 5165-5175

7 BARBEAU A.

Études biochimiques préliminaires d'une forme akinétique de la chorée de HUNTINGTON

in Warrot P. C.R. 67ème Cong. Psychiat. Neurol. Langue française 8-13 sept. 1969 , MASSON PARIS pp 1144-1145

8 BARBEAU A.

The pathogénous of PARKINSON 's disease - a new hypothesis

(Canada) 1962 Med. Ass. J. 87 , 802-807

9 BARBEAU A.

L. dopa and juvenile HUNTINGTON 's disease

LANCET 1969 , 2 , 7629, 1066

10 BARBEAU A.

G.A.B.A. and HUNTINGTON 's disease

LANCET déc. 1973 , 2 , 1499 , 500

11 BARBEAU A.

Les syndromes extra-pyramidaux

dans H. PEQUINOT, Pathologie médicale

1975 , MASSON , PARIS, pp 1441-1453

12 BASKIN F. et Coll

Dopa as an antimetabolite in HUNTINGTON 's disease

LANCET 1973 ; I , 7803 , 582-3

13 BARROW and COOPER

Rigidity on a disease form of HUNTINGTON 's disease

Bull. Los Angeles Neuro. Soc. 1963 , 28 , 144-147

14 BECKMAN L.

Association and Linkage studies of HUNTINGTON 's chorea in relation to fifteen genetic markers

Hereditas 1974 , 77 , 1 , 78-80

15 BEEL J.

HUNTINGTON 's chorea , in : The trasury of Human inheritance,

Tome IV , 1 , Cambridge University press

LONDON 1934

16 BERNEIMER H.

Brain dopamine and the syndromes of PARKINSON and HUNTINGTON.

Clinical, morphological and neurochemical correlations

J. Neurol. sc. 73 , 20 , 415-455

17 BERTRAND J.M.

Paralysie agitante juvénile ou syndrome de Hunt

Thèse, NANCY 1974 (dactylographiée)

18 BEYRMAN N.

Une forme akinétique de la chorée de HUNTINGTON

C.R. Cong. Alié. et Neurol. Mang. Fr; 1927 , 31 , 425-429

19 BIELSCHOWSKY M.

Weiter bemerkungen zur normalen und pathologischen histologie des striaten systems

J.F. Psycho neurol. 1922 , 27 , 233-288

20 BIRD E.D. and Al.

Reduced glutamic-acid-décarboxylase activity of post mortem brain in HUNTINGTON 's chorea

LANCET 1973 ; I , 1090-1092

21 BIRD and Al.

Rigidity in HUNTINGTON 's chorea

LANCET 1974 , I , 7855 , 463

22 BIRD E.D.

A sex relator factor in the inheritance of HUNTINGTON 's chorea

Ann. Hum. Genet. 1974 , 37 , 255-260

23 BITTENBENDER and QUAFASEL

Rigid and akinetic forms of HUNTINGTON 's chorea

Arch. Neurol. 1962 , 7 , 275-288

24 BRACKENRIDGE C.J.

The relation between successive birth ranks with respect to clinical conditions and sex in families with HUNTINGTON 's chorea

Huma Here. 22 , 595-600 1972

25 BRACKENRIDGE C.J.

An apparent correlation between the sex in early birth rank of families affected with HUNTINGTON 's disease

Human Hered. 1972 , 22 , 588-94

26 BRACKENRIDGE C.J.

The relation of birth order to age at onset of HUNTINGTON's disease

Hum. Hered. 1972 , 22 , 584-587

27 BRACKENRIDGE C.J.

The relation of some features of HUNTINGTON 's disease to the age at onset of symptoms in parents

CLIN GENET 1972 , 3 , 477-482

28 BRACKENRIDGE C.J.

The relation of sex of affected parent to the age at onset of HUNTINGTON 's disease

J. Med. GENET 1973 , 10 , 333-336

29 BRACKENRIDGE C.J.

The relation of the sex of choreïc and rigid subjects to the age at onset of HUNTINGTON's disease

CLIN GENET 1973 , 5 , 248-253

30 BRACKENRIDGE C.J.

Relation of parental age to rigidity in HUNTINGTON 's disease

J. Oral. Surg. 1974 , 11 , 136-140

31 BRION S.
Les chorées
E.M.C. A 10 - 17059 1970

32 BRION S. et COMOY C.
Rigidité et chorée de HUNTINGTON ; la forme infantile
Rev. Neurol. 1965 , 112 , 3 , 113-120

33 BRUYN G.W
Pathogenesis of HUNTINGTON 's chorea
LANCET 1973 , 1 , 1382

34 BRUYN G.W.
Biochimical studies in HUNTINGTON 's chorea
in Excerpta Medica 1967 Vol. I édited by Barbeau A. and Brunette J.P.

35 BROTHERS C.R.
HUNTINGTON 's chorea in Victoria and Tasmania
J. Neurol. Sci. 1964 1 , 5 , 405-442

36 BYERS R.K.
HUNTINGTON 's disease in children. Neuro pathologie study of four cases
NEUROLOGY (Minneep.) , 23 , 561-569 1973

37 CAMPBELL A.M., CORNER B., NORMAN R.M. and URICH H.
The rigid form of HUNTINGTON 's disease
J. Neurol Neuro surg. psychiatr. 1961 , 24 , 71-78

38 CARLIER G. , REZNIK M. , FRANCK G. , HUSQUINET H.

Etude anatomoclinique d'une forme infantile de la maladie de HUNTINGTON

Acta Neurol. Belg. 1974 74 , n° 1 , 36-63

39 CATALAND V.

Studio comparativo anatomo clinico tra la varieta ipercinetica et la varieta acinetorigida della correa eredo depenerativo

Rass. Stud. psychiat. 1958 47 , 6 , 905-924

40 CHANDLER J.H. , REED T.E. and DEJONGR. N.

HUNTINGTON 's chorea in Michigan. III : Clinical observations

Neurology (Minneap) 1960 - 10 , 148

41 CLAUDE H. , LHERMITTE J. et MEIGNANT P.

Le syndrome de rigidité post choréïque avec démence

Encéphale 1930 , 25 , 417-435 et 493-518

42 CONSTANTINIDIS J.

Monoamines et syndromes choréïques

Rev. Neurol. 1972 , 127 , I , 65-77

43 COOLS A.R.

Athetoid and choreeform hyperkinesis produced by caudate application of dopamine in cats

Psychoparmacologie 1972 , 25 , 3 , 229-237

44 DAVENPORT C.B. and MUCEY E.B.

HUNTINGTON 's chorea in relation to heredity and eugenic

Proc. Nat. Acad. Sci 1915 , 1 , 283-285

45 DELMAS MARSALLET P. , BOURGEOIS M. , VITAL C. et FONTANGES X.
Formes rigides de la chorée de HUNTINGTON
Rev; Neurol. 1968 , 118 , 273-83

46 DENNY BROWN
Diseases of the basic ganglia : their relation to disorder of movment
LANCET 1960 , 2 , 1099-1105 et 1155-1162

47 DEREUX J.
Chrée chronique et paralysie hypertonique du regard
Rev. Neurol. 1945 , 77 , 7/8 , 207-208

48 DONALD MERRIT A. , CONNEALLY PM. , RAHMAN N.F. and DREW A.L.
Juvenil HUNTINGTON 's chorea
In Excerpta medica 1967 I edited by Barbeau and Brunette

49 DOW D.S.
HUNTINGTON 's chorea : differentiated form WILSON's disease with report of unusual case
Rocky MOUTAINS MED. 1960 , 57 , n° 11 , 44-50

49 ' Editorial anonyme
Dopamine and GABA in HUNTINGTON 's disease
LANCET - 9 novembre 1974 p. 1122-1123

50 ENTRES J.L.

Zur klinik und verebung der Huntingtonshen chorea

Springer BERLIN 1921

51 ESTEBAN A. , GIMENEZ ROLAN S.

Corea de HUNTINGTON y enfermedad de Parkinson

Antagonimognisiopathologico en relacion con el reflejo de prepades

ARCH. Neuro Brol. Esp. 1974 , 37 , 4 , 337-354

52 FAHN S.

L; dopa effect in HUNTINGTON 's chorea

N. ENGLAND J. MED. 1972 287 , 467-468

53 FAU R. et Al.

Etude anatomoclinique d'une forme rigide et myoclonique de la chorée de HUNTINGTON chez un enfant

Revue Neurol. 1971 , 124 , 53-66

54 FISCHER R.

GABA in HUNTINGTON's disease

LANCET 1974 , 1 , 506

55 FONTANGES X.

Formes rigides de la maladie de HUNTINGTON (à propos de deux cas personnels)

Thèse BORDEAUX 1968

56 FORTIER G.

Contribution à l'étude des formes hypertoniques de la chorée de HUNTINGT

Thèse LILLE 1968

57 FREEMON PR.

Pretesting for HUNTINGTON 's disease, another viem[w]

HASTING CENT. REP. 1973 , 3 , 4 , 13

58 FRGUND C.S.

Zur verebrung der Huntingtonschen chorea

Z. Ges. Neurol. Psychiatr. 1925 , 99 , 333-375

59 GOAS J.Y

Contribution à l'étude de la chorée de HUNTINGTON

Thèse PARIS 1967

60 GOODMAN R.M. , HALL C.L. , TERRANGO L. , PERRINE G.A. and P.L. ROBERTS

HUNTINGTON's chorea : a multidisciplinary study of affected parent and first generation of spring

Arch. Neurol psychiat. 1966 , 15 , 345-355

61 HAMILTON A.S.

A report of 27 cases of choreïc progressive chorea

AMER J. INSANITY, 1908 , 64 , 403-475

62 HANSOTIA P. and Al.

Juvenile HUNTINGTON 's chorea

Neurology 1968 , 18 , 217-224

63 HATTIE
HUNTINGTON 's chorea
AMER. J. INSAN. 1909 , 66 , 123

64 HEMPEL H.C.
Ein betrag zur Huntingtonschen erkrankrung
2 GES. Neurol. Psychiat. 1938 , 160 , 563-597

65 HEMPHILL M.
Pretesting for HUNTINGTON 's disease : an overview
HASTING CENT. RES. 3 , 3 , 12-13 1973

66 HOWARD S. , BARROWS and WILLIAM C. COOPER
Rigidity as a disease form of HUNTINGTON 's disease
Bull. Los Angeles Neurol Soc. 1963 , 28 , 144-147

67 HUNTINGTON G: "ON CHOREA"
The medical and surgical reporter (Philadelphia) 1872 , 26 , 15 , 317-321

68 HUSQUINET H.
Diagnosis of HUNTINGTON 's chorea ; ils problems and its values
Ache. Psychiat. Belg. 1971 , 71 , 56-63

69 HUSQUINET H.
La maladie de HUNTINGTON, problème social, problème eugénique
Arch. Belg. Méd. Soc. Hyg. Méd. Trav. Méd. Leg. 1972 , 30 , 2 , 65-74

69 HUSQUINET H.

La chorée de HUNTINGTON dans quatre provinces belges.

Rapport au 67e Cong. de Psychiatrie et Neurologie de langue française 1969 , MASSON et Cie Editeur Paris

70 JAKOB A.

Die extrapyramidalen erkrankungen

Monogr. Neurol. Psychiat. 1923 , 37 , 49-87

71 JERVIS C.A. , THIELLS N.Y

HUNTINGTON 's chorea in childhood

Arch. Neurol Chicago 1963 , 9 , 244-257

72 JONES J.E. , DESPER P.C. , PLINK E.B.

Magnesiom metabolism in HUNTINGTON ' s chorea

METABOLISM 1965 , 14 , 813

73 KEHRER F.A.

Der erbveistang (Huntingtonschen chorea) : allgemeiner und klinischer kiel ; Handhuch der erbkrankheilen

Gutt. ed. LIEPZIG 1940 , 3 , 185-242

74 KENYON F.E. , HARDY S.M.

A biochimical study of HUNTINGTON ' s chorea

Excerpta medica, int.

Cong. Ser. n° 145 p. 42 1967 AMSTERDAM

75 KHALID , IQBAL , TELLEZ-NAGEL , GRUNDKE-IQUEBAL
Protein abnormalitis in HUNTINGTON ' s chorea
BRAIN Res. Tathen 1974 , 76 , 1 , 178-184

76 KISHIMOTO and Al.
On population genetic of HUNTINGTON 's chorea in Japan
Ann. Resp. Int. Environ. Med. 1957/58 , 6 , 84-90

77 KLAWANS H.L. et Coll
Use of L. dopa in the detection of presymptomatic HUNTINGTON 's chorea
New Engt. J. Med. 1972 , 286 , 25 , 1332-1334

78 KLAWANS H.L. , GOODMAN R.M. , PAULSON and BARBEAU A.
Levodopa in the presymptomactic diagnosis of HUNTINGTON 's chorea
LANCET 1972 , II , 7766 , P. 49

79 LACOLLE J.Y
Pharmacologie et biochimie du système nigro strié
Actualité psychiatrique 1974 , 5 , 7 et 8

80 LANNOIS , PAVLOT et MOUISSET
Contribution à l'étude anatomo pathologique de la chorée héréditaire
Rev. Neurol. 1901 , 2 , 453-459

90 LIEBERMAN A.N. et All.
Serumdopamine beta hydroxylase activity in patients with HUNTINGTON 's chorea and PARKINSON 's disease
LANCET 1972 , I , 153-154 15 janvier 72

91 LOVERY

Contribution à l'étude de la chorée de HUNTINGTON

Thèse LYON 1970

92 LYONS R.L.

HUNTINGTON 's chorea in the Moray Firth area

Britt. Med. J. 1962 , 5288 , 1301-1306

93 LOW P.A. and All.

HUNTINGTON 's chorea : The rigid form (Westphal variant)

Treated with levodopa

Med. J. Austr. I , II , 393/94 1974

94 MARIE P. et LHERMITTE J.

Les lésions de la chorée de HUNTINGTON : Etude anatomique et histologique de 2 cas.

Rev. Neurol. 1912 , 20 , 40-45

95 MARKHAM C.H. , KNOX J.M.

Observation HUNTINGTON 's chorea in childhood

J. Pediat. 1965 , 67 , 46-57

96 MARTIN , RESCH , BAKER

PARKINSON de l'enfance

Arch. Neurol. 1971 , 25

97 Mc GEER P.L.

Glutamic and decarboxylase and choline acetylase in HUNTINGTON 's chorea and PARKINSON 's disease LANCET 15 sept. 1973 , 2 , 622-3

98 Mc GEER P.L.

Choline acetylase and glutamic acid decarboxylase in HUNTINGTON 's chorea A preliminary study

NEUROLOGY (Minneap) 1973 , 23 , 912-917

99 MIACHONS S. SCHOTT B. CIER J.F. DUMAS R. et PEYRIN L.

Correlations entre la teneur en acide homovanillique du liquide cephalorachidien et la maladie de PARKINSON avant et après traitement par la L. dopa

LYON MEDICAL 1973 , 230 , 18 , 585-590

100 MICHEL D. , BOUCHER M. , DECHAUME J.P. et MOREAU P.

Chorée de HUNTINGTON juvénile à début akinétique (film)

Journal de Méd. Lyon 1967 , 48 , 1371-1373

101 MINSKY L. et GUTTMANN E.

HUNTINGTON 's chorea : A study of 34 families

J. MENT. SCI. 1938 , 84 , 21-96

102 MYRIANTHOPOULOS N.C. et ROWLEY

Monozygotic twins concordant for HUNTINGTON 's chorea

NEUROLOGY 1960 , 10 , 506-511

103 MYRIANTHOPOULOS N.C.

HUNTINGTON 's chorea

J. Méd. GENET 1966 , 3 , 298-314

104 NAYRAC P. , WARROT et PETIT H.
Chorée de HUNTINGTON dans la région du nord de la France
Rapport dactylographié . Fac. LILLE 1968

105 NAYRAC , MILBLED et PAROUET
Le statokinesimetre : etude en clinique neurologique
Méd. de LILLE 1966 , 11 , 476-480

106 NEUMAYER E. et RETT A.
Eine choreasippe mit rigides form
Wr. Z. fur Nervenheilkunde 1964 , 23 , 74-85

107 PENROSE
The problems of anticipation
Ann. Eugen. 1948 , 14 , 125-132

108 PANSE F.
Die erbchorea ; Eine klinische genetische studie
Bd 18 Thieme LEIPZIG 1942

109 PETIT H.
Signes pyramidaux et amyotrophies dans la chorée de HUNTINGTON
Mémoire dactylographié LILLE 1966

110 PETIT H.
La chorée de HUNTINGTON
Medicorama 1973 , 165

111 PETIT H.

La maladie de HUNTINGTON

Rapport au 67e Cong. Psychiat. et Neurol. de lang. fr.

8-13 sept. 1969 MASSON PARIS , 2

112 PETIT H. , TILLOY R. , DHEDIN G. et MILBLED G.

Application au diagnostic précoce de la chorée de HUNTINGTON d'une technique d'enregistrement des mouvements occulaires

LILLE MEDICAL 1971 , 16 , 1386-1397

113 PETIT H.

Present possibilities and prospects in the treatment of HUNTINGTON ' diseas

Thérapeutique 1972 , 48 , 605-608

114 PERRINE G.A. et GOODMAN R.M.

A family study of HUNTINGTON 's chorea with unusual manifestations

Am. Intern. Med. 1966 , 64 , 570-574

115 PERRY T.L.

HUNTINGTON 's chorea. Deficiency of GABA in brain

N. ENGL. J. Med. 1973 , 288 , 337-342

116 PERRY T.L.

GABA in HUNTINGTON 's chorea

LANCET 18 mai 1974 , 1 , 995-996

117 PODOLSKY S. , LEOPOLD N.A. , SAX D.S.

Increased frequency of diabetes mellitus in patients with HUNTINGTON 's chorea LANCET 1972 , 1 , 7765 , 1356-1359

118 QUILICHINI R.

Contribution à l'étude des formes juvéniles de la maladie de HUNTINGTON

Thèse MARSEILLE 1965.

119 REISNER H.

Chorea HUNTINGTON bei einem kinde

Nerve nart. 1944 , 17 , 88-92

120 RODRIGUEZ VALLEJO et Coll

Corca de HUNTINGTON : Frome hipocinetico rigida

REVISTA CLINICA ESPANOLA 1973 , 129 , 589-92

121 RED and CHANDLERS

HUNTINGTON 's chorea in Michigan

Amer. J. Human. GENET 1958 , 10 , 201

122 ROTTER R.

Zum problem der Vorkommens "progressiver versteifung" bei der Huntingtonschen Krankeit

Z. Ges. Neurol. Psychiat. 1932 , 138 , 376-413

123 RUNGE M.

Die erkrankungen des extrapyramidalen motorischen systems

Erg. Ina Mes. 1924 , 26 , 351

123 ' SCHENK C. , LEIJNSE H.J. et YBEMA

The Bohan type (H.V.A. in HUNTINGTON's disease)

LANCET mars 1972 , 1 , 364

124 SCHONFELDER T.

Chorée de HUNTINGTON chez l'enfant

Z. Schr. Kinderh. 1966 , 95 , 2 , 131-142

125 SCHROEDER K.

Zur klinik und pathologie der Huntingtonschen krankhert

J. Neurol. Psychiat. 1931 , 43 , 183-201

126 SHTERNBERG , LEIBOVICH et KORCHINSKAYA

(Recherches cliniques et électroencephographiques chez les malades atteints de la chorée de HUNTINGTON et chez leurs descendants)

ZH NEVROPAT. I. PSIKHIAT. 1962 , 62 , 1843-1854

127 SPIELMEYER W

Die anatomische krankheits forshung am beispeil einer Huntingtonschen chorea mit wilsonscher symptomenbild

Z. Ges. Neurol. Psychiat. 1926 , 101 , 701-728

128 SINGER K.

HUNTINGTON 's disease in Chinèse

Brit. Med. J. 1962 , 5288 , 1311-1312

128 ' STERN , cité par GOAS

129 TAY C.H.

HUNTINGTON 's chorea. Report of a chinese family in Singapore

J. Med. GENET 1970 , 7 , 41-43

130 TELLEZ-NAGEL I et Al.

Studies on brain biopsies of patients with HUNTINGTON 's chorea

J. Neuropathol. Exp. Neurol 1974 , 33 , 308-332

131 TERPLAN K.

Zur pathologischen anatomie der chronischen progressiven chorea

WIRCHOWS ARC. PATH. ANT. 1924 , 252 , 146-176

132 TRIDON P.

Syndromes parkinsonniens de 1'enfant

Méd. et HYg. 1975 , VII , 126 , 60-63

133 TRIDON P. , LAXENAIRE M. , WEBER M. , LABOURGADE F.

Formes infantiles de la chorée de HUNTINGTON

Rev. Neurol. 1964 , 110 , 521-535

134 URECHIA C.J. et MALESCU

La rigidité pallidale congénitale et la rigidité pallidale progressive

Rev. Neurol. 1923 , 2 , 496-503

135 URECHIA C.J. et RUSEDA

Un cas de chorée de HUNTINGTON avec autopsie

Rev. Neurol. 1923 , 1 , 473-484

136 VESSIE P.R.

On the transmission of HUNTINGTON 's chorea for 300 years. The Bures family group

J. Nerv. Ment. Dis. 1932 , 76 , 553-573

137 VAN BOGAERT L.

(Contribution clinique et anatomique à l'étude de la paralysie agitante juvénile primitive)

Rev. Neurol. 1930 , 37 , 315-326

138 WALLACE D.C.

Evidence of genetic heterogeneity in HUNTINGTON 's chorea

J. NEUROL. Neurosrug Psychiatry 1972 , 35 , 789-800

139 WHITTIER J.R.

Treatment of HUNTINGTON's disease

MODERN TREATMENT 1968 , 5 , 332-350

140 YUILL G.M.

Parkinsonism and HUNTINGTON 's chorea

LANCET 1971 , 1 , 44

141 WATER C.O.

Cité par GOAS (59)